GOBIERNO DE MÉXICO

Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México

Consenso interinstitucional

Actualización: 2 de agosto de 2021



Contenidos

Resumen 4
Algoritmo 8
Alcance y usuarios 9
Clasificación de pacientes por gravedad de la enfermedad y factores de riesgo 10
Pregunta 1: ¿Qué características de los pacientes los ubican dentro de las categorías de enfermedad leve, moderada o grave? 10
Pregunta 2: ¿Qué factores de riesgo hay para COVID-19 grave? 12
Recomendaciones de medicamentos para el manejo de pacientes adultos con COVID-19 14
Pregunta 3: ¿Qué medicamentos se pueden usar para tratar la COVID-19? 14
Heparina no fraccionada/enoxaparina 14
Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes 16
Remdesivir 18
Oxígeno 19
Tocilizumab - inhibidores de Il-6 22
Pregunta 4: ¿Qué medicamentos no se deben de usar para tratar la COVID-19? 24
Azitromicina 24
Ciclosporina 25
Dióxido de cloro 26
Factor de transferencia 26
Hidroxicloroquina 26
Lopinavir/ Ritonavir 28
Oseltamivir 30
Pregunta 5: ¿Qué medicamentos para la COVID-19 sólo deben de ser usados en un protocolo de investigación? 31
Colchicina 31
Ácido acetil salicílico 32
Baricitinib 33
Bamlanivimab / etesevimab 34
Casirivimab/imdevimab 35
Células madre mesenquimáticas 36
Ivermectina 37

Plasma de personas convalecientes 37
Sotrovimab 38
Vitamina D 39
Bibliografía 40
Anexos 45
1. Declaración de conflictos de interés 45
2. Metodología de generación de la guía 45
3. Revisión de la evidencia y estrategia de búsqueda 46
4. Perfiles de evidencia GRADE 57
Pregunta 1: ¿Qué características de los pacientes los ubican dentro de las categorías de enfermedad leve, moderada o grave? 57
Pregunta 2: ¿Qué factores de riesgo hay para COVID-19 grave? 57
A risk score to predict admission to the intensive care unit in patients with Covid-19: the ABC-GOALS score 61
Pregunta 6: ¿Qué interacciones farmacológicas hay entre los medicamentos que se pueden usar, o que se encuentran en investigación, contra COVID-19? 62

Su responsabilidad

Esta guía clínica representa la perspectiva de representantes de todas las instituciones públicas del sector salud, a la cual se llegó después de una evaluación cuidadosa de la evidencia científica disponible. Se espera que, al ejercer su juicio clínico, los profesionales de la salud consideren el contenido íntegro de esta guía junto con las necesidades, capacidades, preferencias y valores de los pacientes a su cuidado. La guía no suplanta la responsabilidad de tomar decisiones apropiadas para las circunstancias de cada individuo, centrándose en las personas y considerando la voluntad de sus familias, cuidadores o tutores.

Resumen

Medicamentos que **SÍ SE PUEDEN USAR** en el manejo de la COVID-19.

Gravedad	Características	Medicamentos y criterios de elegibilidad de los pacientes
Leve	Sin evidencia de neumonía o hipoxia, SpO2 ≥ 94% al aire ambiente.	Tratamiento sintomático.
Moderada	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) sin signos de neumonía grave, incluida una SpO_2 ≥ 90% al aire ambiente.	**Heparina no fraccionada/enoxaparina (AIII):** Evaluar riesgo de trombosis para indicar el medicamento como tromboprofilaxis. **Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes (AI):** Administrar exclusivamente en pacientes que requieren oxígeno suplementario para mantener SpO SpO_2 ≥ 94%. Aumenta 20% la mortalidad en aquellos con SpO_2 ≥ 94%, quienes no requieren oxígeno. **Remdesivir (BIIa):** En pacientes hospitalizados mayores de 12 años y peso mayor a 40 kilos, con requerimiento menor a 15 litros por minuto de oxígeno. No en ventilación mecánica. Menos de 8 días desde el inicio de síntomas. **Tocilizumab (BIIa):** En pacientes con uso actual o previo de esteroide, a quienes no se les haya aplicado otro inhibidor de IL-6 durante el internamiento actual, y cuando no haya evidencia de otra infección bacteriana o viral (aparte de SARS-CoV-2), con necesidad de oxígeno suplementario y nivel de proteína C reactiva mayor a 75 mg/litro; o que empezaron hace menos de 48 horas con oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea, ventilación no invasiva, o ventilación mecánica invasiva.
Grave	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más 1 de los siguientes: - Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto. - Dificultad respiratoria grave. - SpO2 < 90% al aire ambiente	**Heparina no fraccionada/enoxaparina (AIII):** Evaluar riesgo de trombosis para indicar el medicamento como tromboprofilaxis. **Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes (AI)**: Administrar exclusivamente en pacientes que requieren oxígeno suplementario. Aumenta la mortalidad en los que no requieren oxígeno. **Tocilizumab (BIIa):** En pacientes con uso actual o previo de 10 días de esteroide, a quienes no se les haya aplicado otro inhibidor de IL-6 durante el internamiento actual, y cuando no haya evidencia de otra infección bacteriana o viral (aparte de SARS-CoV-2), con necesidad de oxígeno suplementario y nivel de proteína C reactiva mayor a 75 mg/litro; o que empezaron hace menos de 48 horas con oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea, ventilación no invasiva, o ventilación mecánica invasiva.

Clasificación de las recomendaciones: A= Fuerte; B= Moderada; C=Opcional
Nivel de certeza de la evidencia: I = uno o más estudios aleatorizados sin limitaciones importantes; IIa =otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados; IIb = estudios no aleatorizados o estudios observacionales de cohorte; III: opinión de expertos.

Medicamentos que **NO SE DEBEN DE USAR** contra COVID-19

Tratamiento	Beneficios demostrados
Azitromicina (AI)	Ninguno.
Dióxido de cloro (AIII)	Ninguno.
Ciclosporina (AI)	Ninguno.
Factor de transferencia (AIII)	Ninguno.
Hidroxicloroquina (AI)	Ninguno.
Lopinavir/ Ritonavir (AI)	Ninguno.
Oseltamivir (AIII)	Ninguno.

Medicamentos que **SÓLO DEBEN DE SER USADOS EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN**.

Tratamiento	Beneficios demostrados
Colchicina (CIIa)	Tratamiento opcional. Disminución en riesgo de hospitalización y mortalidad. Beneficios demostrados en pacientes ambulatorios: Disminución de objetivo compuesto de mortalidad u hospitalización de 25% en pacientes confirmados con COVID-19, significativa. Disminución de la mortalidad en 55%, aunque no significativa. Disminución de la necesidad de ventilación mecánica en 52%, no significativa. Disminución en hospitalización de 22%, aunque no significativa. En pacientes con manejo ambulatorio, con inicio de terapia en menos de 24 horas del diagnóstico clínico, con al menos un factor de riesgo para complicaciones. Potencial incremento de TEP y diarrea.
Ácido acetil salicílico (BIIa)	Disminución de 1 día en la duración de la hospitalización. 1% mayor probabilidad de ser dado de alta al día 28. 0.6% menos tuvieron un evento tromboembólico.

Tratamiento	Beneficios demostrados
Baricitinib (BIIa)	Mortalidad, reducción riesgo relativo 38.2%, riesgo absoluto 5%.
Bamlanivimab/ etesevimab (AIIa)	Reducción absoluta del 5% y una reducción relativa del 70% en las hospitalizaciones o muertes por cualquier causa relacionada con la COVID-19 entre los participantes que recibieron Bamlanivimab / etesevimab en comparación con los que recibieron placebo.
Casirivimab/imdevimab (AIIa)	Hospitalizaciones o muertes. Reducción absoluta del 2.2% a 3,3% y una reducción del riesgo relativo del 70% a 71%.
Células madre mesenquimáticas (AIIb)	Ninguno.
Ivermectina (CIII)	Ninguno con nivel de evidencia adecuado.
Plasma de personas convalecientes (CIII)	Ninguno con nivel de evidencia adecuado.
Sotrovimab (AIIa)	Reducción absoluta del 6% y reducción relativa del 85% para hospitalización o muerte.
Vitamina D (BIIa)	Ninguno

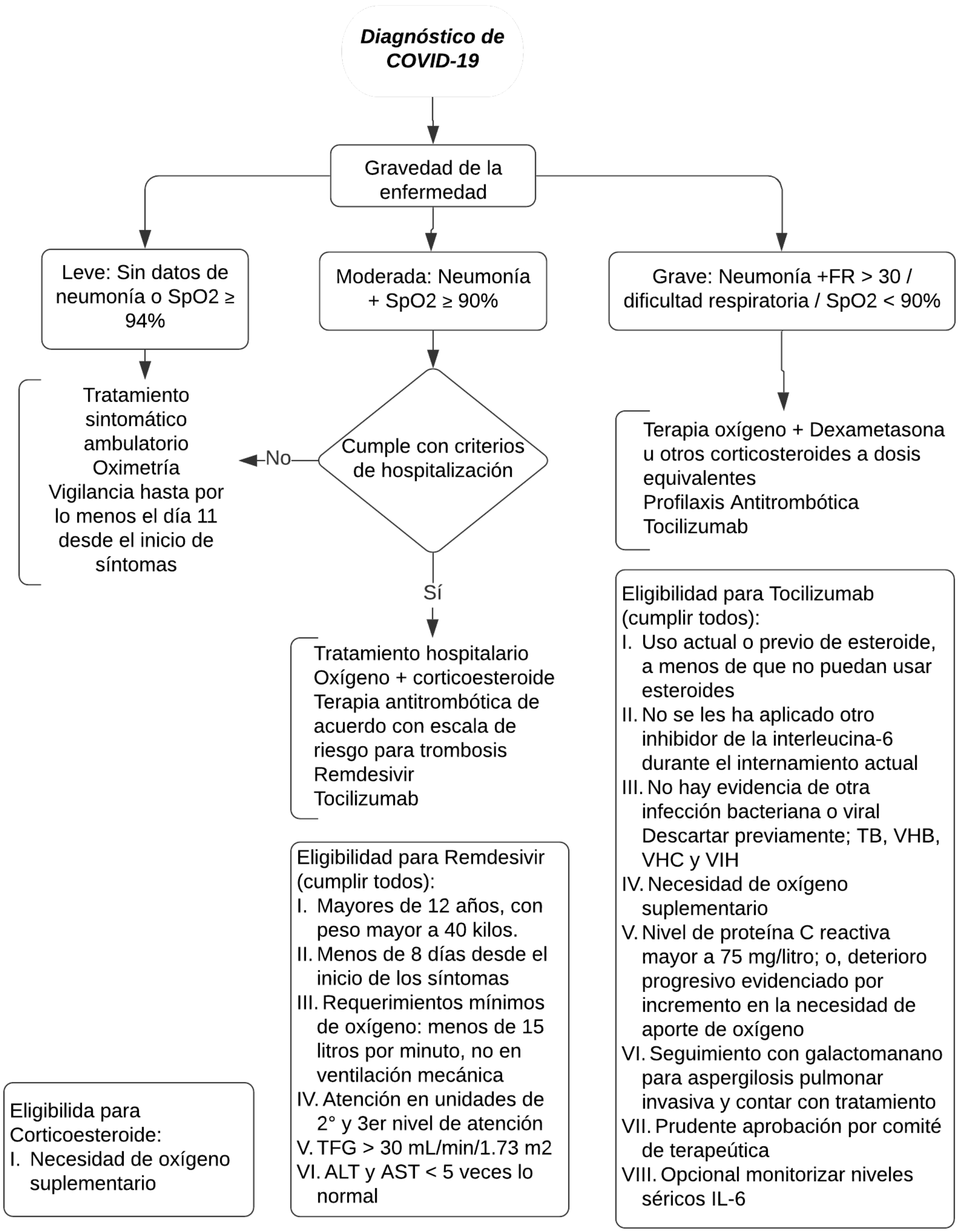
Observaciones: el uso de falvipiravir o molnupiravir puede ser considerado, aunque falvipiravir no está disponible en México.

Siglas

ARN: Ácido Ribonucleico
CCINSHAE: Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad de México
CDC: por sus siglas en inglés): Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos
CPAP (por sus siglas en inglés): Presión Positiva Continua en la Vía Aérea
CVOED: Centro Virtual de Operaciones en Emergencias y Desastres
DRESS: Reacción al Fármaco con Eosinofilia y Síntomas Sistémicas
ECG: Electrocardiograma
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
SDRA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda
FDA (por sus siglas en inglés): Administración Federal de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social
ISSSTE: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
LDH: Deshidrogenasa Láctica
NAVM: Neumonía Asociada a Ventilación Mecánica
NICE (por sus siglas en inglés): Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención del Reino Unido
NCIRD (por sus siglas en inglés): Centro Nacional para Inmunizaciones y Enfermedades Respiratorias de los NIH
NIH (por sus siglas en inglés): Centros Nacionales de Enfermedades, en Estados Unidos de América
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
PAM: Presión Arterial Media
PEEP (por sus siglas en inglés): Presión Positiva al Final de la Expiración
QTc: QT corregido
RDB (por sus siglas en inglés): Dominio de Unión a Receptor
SIC (por sus siglas en inglés): Coagulopatía Inducida por Sepsis
SIRA: Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Algoritmo

Algoritmo de Tratamiento para Pacientes con COVID-19



Objetivo

El objetivo de este documento es emitir un lineamiento único con recomendaciones categorizadas con una evaluación de los lineamientos, y la evidencia científica que hasta el momento los sustenta, abordando la eficacia de los tratamientos antiinflamatorios, antivirales y de soporte contra COVID-19, bajo las siguientes opciones:

- Medicamentos que sí se pueden usar contra la COVID-19,
- Medicamentos que no se deben de usar contra COVID-19,
- Medicamentos que sólo deben de ser usados en estudios de investigación.

Las recomendaciones serán calificadas como:

- Fuerte (A)
- Moderada (B)
- Opcional (C)

Esto, de acuerdo con los siguientes niveles de certeza de la evidencia que las sustenta:

- I: uno o más estudios aleatorizados sin limitaciones importantes.
- IIa: otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados.
- IIb: estudios no aleatorizados o estudios observacionales de cohorte.
- III: opinión de expertos.

Alcance y usuarios

Esta guía es para los profesionales de la salud y aquellos involucrados en planear e implementar servicios de salud. Provee orientaciones para la atención a personas afectadas por la COVID-19. Esta guía plantea recomendaciones en atención ambulatoria y hospitalaria de personas adultas que han sido diagnosticadas con COVID-19 por criterios clínicos, epidemiológicos o por laboratorio.

Clasificación de pacientes por gravedad de la enfermedad y factores de riesgo

Pregunta 1: ¿Qué características de los pacientes los ubican dentro de las categorías de enfermedad leve, moderada o grave?

Esta recomendación se aplica sólo a las personas con las características siguientes:



Gravedad de la enfermedad

No grave	Grave	Crítico
Ausencia de signos de enfermedad grave o crítica	SpO_2 <90% en condiciones ambientales	Requiere tratamiento de soporte vital
	Frecuencia respiratoria >30 en personas adultas	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	Frecuencia respiratoria elevada en niñas y niños	Septicemia
	Signos de dificultad respiratoria grave	Choque septicémico

(Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 2021).[35]

Gravedad	**Tipo**	**Definición**
Leve		Pacientes con síntomas que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia, de acuerdo con el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Viral Vigente. Los signos y síntomas de COVID-19 varían: • La mayoría de las personas presentan fiebre (del 8% al 99%), tos (del 59% al 82%), fatiga (del 44% al 70%), anorexia (del 40% al 84%), dificultad para respirar (del 31% al 40%), mialgias (del 11% al 35%). También se han notificado otros síntomas inespecíficos, como dolor de garganta, congestión nasal, dolor de cabeza, diarrea, náusea y vómitos. • Pérdida del olfato (anosmia) o del gusto (ageusia) que precede a la aparición de los síntomas respiratorios. • Manifestaciones neurológicas: mareos, agitación, debilidad, convulsiones o hallazgos datos de focalización, como problemas de habla o de visión, pérdida sensorial o problemas de equilibrio. • Las personas mayores y las personas inmunodeprimidas, en particular, pueden presentar síntomas atípicos como disminución del estado de alerta, reducción de la

Gravedad	**Tipo**	**Definición**
		movilidad, diarrea, pérdida de apetito, confusión y ausencia de fiebre. Los síntomas como la disnea, la fiebre, los síntomas gastrointestinales o la fatiga debidos a las adaptaciones fisiológicas de las mujeres embarazadas, los acontecimientos adversos del embarazo u otras enfermedades como el paludismo, pueden coincidir con los síntomas de COVID-19.
Moderada	Neumonía	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) pero sin signos de neumonía grave, incluida una SpO2 del 90% o superior al aire ambiente.
Grave	Neumonía Grave	Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más 1 de los siguientes: • Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto. • Dificultad respiratoria grave. • SpO2 inferior al 90% con aire ambiente. Aunque el diagnóstico puede ser clínico, las imágenes de tórax (radiografía, tomografía computarizada o ecografía) pueden ayudar al diagnóstico e identificar o excluir complicaciones pulmonares.
	Crítica: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)	Inicio: en el plazo de 1 semana de un evento clínico identificado (es decir, neumonía) o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran. Imágenes torácicas (radiografía, TC o ecografía): opacidades bilaterales, no explicadas totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar, o nódulos. Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria no totalmente explicada por la insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos. Necesidad de evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir la causa hidrostática del infiltrado o el edema si no hay ningún factor de riesgo. Deterioro de la oxigenación: • Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) leve: 200[1] a 300 mmHg de PaO2/FiO2 (con Presión positiva al final de la expiración (PEEP) o Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) de 5 cmH2O o más)[2].

Gravedad	Tipo	Definición
		• SIRA moderado: 100 a 200 mmHg de PaO2/FiO2 (con PEEP de 5 cmH2O o más)[2]. SIRA grave: < 100 mmHg de PaO2/FiO2(con PEEP de 5 cmH2O o más)[2].
Grave	Enfermedad crítica: Sepsis	Disfunción orgánica aguda potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección presunta o probada. Los signos de disfunción orgánica son: alteración del estado mental, respiración difícil o rápida, baja saturación de oxígeno, reducción de la diuresis, frecuencia cardíaca rápida, pulso débil, extremidades frías o presión arterial baja, moteado de la piel, pruebas de laboratorio de coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, lactato elevado e hiperbilirrubinemia.
	Enfermedad crítica: Choque séptico	Hipotensión persistente a pesar de la reanimación con volumen, que requieren vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) de 65 mmHg o más y un nivel de lactato sérico de más de 2 mmol/litro.

1] Si la altitud es superior a 1000 m, el factor de corrección debe calcularse como sigue PaO_2/FiO_2 x presión barométrica/760.
2] Cuando no se dispone de PaO_2, una SpO_2/FiO_2 de 315 o menos sugiere un SDRA (incluso en pacientes no ventilados).
Tabla adaptada de National Institute for Health Care Excellence, 2021. [29]

Pregunta 2: ¿Qué factores de riesgo hay para COVID-19 grave?

Fuente: ("Science Brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19", 2021). [41]

1. Comorbilidades identificadas por metaanálisis y revisiones sistemáticas como asociadas significativamente con el riesgo de COVID-19 grave:
   - Enfermedad cerebrovascular.
   - Enfermedad renal crónica.
   - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
   - Diabetes tipo 1 y 2.
   - Afecciones cardíacas (como insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria o cardiomiopatías).

- Obesidad (IMC ≥30 kg/m2).
- Embarazo y embarazo reciente.
- Tabaquismo, actual o previo.

2. Comorbilidades identificadas en estudios observacionales (por ejemplo, de cohortes, de casos y controles o transversales) o en metaanálisis y revisiones sistemáticas que aborda un factor dentro de un grupo más grande de otros factores de riesgo:
   - Niños con determinadas enfermedades subyacentes (complejidad médica, afecciones genéticas, neurológicas o metabólicas, cardiopatía congénita, obesidad, diabetes, asma u otra enfermedad pulmonar crónica, anemia falciforme o inmunosupresión).
   - Síndrome de Down.
   - Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
   - Afecciones neurológicas, incluida la demencia.
   - Sobrepeso (IMC ≥25 kg/m2, pero <30 kg/m2).
   - Otras enfermedades pulmonares (incluida la enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis e hipertensión pulmonares).
   - Enfermedad de células falciformes.
   - Trasplante de órganos sólidos o de células madre sanguíneas.
   - Trastornos por consumo de sustancias.
   - Uso de corticosteroides u otros medicamentos inmunosupresores.

3. Comorbilidades que se apoyan mayormente en series de casos, informes de casos o, si el diseño del estudio es otro, el tamaño de la muestra es pequeño (y no se dispone de una revisión sistemática o un metaanálisis para revisar):
   - Fibrosis quística.
   - Talasemia.

4. Comorbilidades que se apoyan en evidencia mixta: tienen una asociación en al menos un metaanálisis o revisión sistemática y estudios o revisiones adicionales que llegaron a conclusiones diferentes sobre el riesgo asociado a una condición.
   - Asma.
   - Hipertensión arterial.
   - Deficiencias inmunológicas.
   - Enfermedad hepática.

Recomendaciones de medicamentos para el manejo de pacientes adultos con COVID-19

Pregunta 3: ¿Qué medicamentos se pueden usar para tratar la COVID-19?

Heparina no fraccionada/enoxaparina

Anticoagulante
AIII: recomendación fuerte basada en la opinión de expertos.

Criterios de elegibilidad de los pacientes

- Tromboprofilaxis en todos los pacientes hospitalizados y en los ambulatorios que la ameriten, para lo cual se debe de estratificar el riesgo de tromboembolismo venoso (con una escala como el modelo de evaluación de riesgo Caprini modificado) y el riesgo de sangrado (con una escala como el modelo de riesgo de sangrado IMPROVE).

Beneficios demostrados

- Evita eventos tromboembólicos en pacientes que ameritan tromboprofilaxis. No se ha demostrado mayor utilidad de dosis intermedias o terapéuticas.

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos)

- Aumento en el riesgo de sangrado.
- Trastornos sanguíneos han sido los más frecuentemente notificados (52%), seguido de trastornos hepatobiliares (36%) y gastrointestinales (21%).
- Trastornos de la sangre y del tejido linfático: hemorragia, anemia hemorrágica, trombocitopenia, trombocitosis, eosinofilia, casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos. La trombosis se complicó con infarto de órgano o isquemia de las extremidades.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacción alérgica, reacción anafiláctica/anafilactoide, incluyendo choque.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea.
- Trastornos vasculares: hematoma espinal (o hematoma neuroaxial). Estas reacciones produjeron diversos grados de daño neurológico a largo plazo o parálisis permanente. Hemorragias de tubo digestivo o intracraneales.

- Trastornos hepatobiliares: aumento de las enzimas hepáticas (principalmente transaminasas, con aumento > 3 veces por encima del límite superior de normalidad), gamma-GT, deshidrogenasa láctica (LDH) y lipasas, daño hepático hepatocelular, daño hepático colestásico.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, urticaria, prurito, eritema, dermatitis bullosa, alopecia, vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el lugar de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritematosas, infiltradas y dolorosas), nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no son un enquistamiento de enoxaparina). Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos. Alopecia.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: hematoma en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección, otras reacciones en el lugar de inyección tales como edema, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor, o reacción, irritación local, necrosis cutánea en el lugar de inyección. Exploraciones complementarias: hiperpotasemia. [6,7]
- Trastornos del sistema reproductor: priapismo.

Comorbilidades de importancia

- En caso de contraindicación, usar profilaxis mecánica: dispositivo de compresión neumática intermitente, en caso de no contar con este, utilizar medias de compresión.
- Ajustar dosis para insuficiencia renal u obesidad.

Dosis

- Profiláctica
  - Enoxaparina
    - Peso del paciente menor a 80 Kilogramos: 40 miligramos vía subcutánea cada 24 horas durante la hospitalización y hasta completar 14 días del alta hospitalaria.
    - Peso del paciente mayor a 80 kilogramos: 60 miligramos vía subcutánea cada 24 horas durante la hospitalización y hasta completar 14 días del alta hospitalaria.

    - Peso del paciente mayor a 100 kilogramos: 40 miligramos vía subcutánea cada 12 horas durante la hospitalización y hasta completar 14 días del alta hospitalaria.
    - En insuficiencia renal con depuración de creatinina entre 15 y 30 mL/min, disminuir dosis a la mitad. Por debajo de 15 mL/min considerar heparina no fraccionada.
    - En pacientes con coagulopatía inducida por sepsis (SIC) mayor a 4 o en terapia intensiva, considerar enoxaparina a dosis intermedias (1 mg/kg al día, SC).
    - En pacientes con trombosis confirmada, anticoagulación plena (1 mg/kg cada 12 horas, SC).
  - Heparina no fraccionada 5000 unidades internacionales vía subcutánea cada 8 a 12 horas. Ajustar al peso del paciente.
  - Fondaparinux 2.5 mg vía subcutánea cada 24 horas.

Observaciones

- No hay diferencias en mortalidad ni eventos tromboembólicos venosos con dosis intermedias. Las dosis completas tienen una reducción del 42% en eventos tromboembólicos; sin embargo, también reportan un aumento del 43% en sangrado mayor. Al comparar la coagulación terapéutica contra la profiláctica, no se observaron diferencias en el tiempo hasta la muerte, la duración de la hospitalización o la duración del oxígeno suplementario; se produjo hemorragia en el 8% de los pacientes asignados a anticoagulación terapéutica y en el 2% de los pacientes asignados a anticoagulación profiláctica, por tanto, la anticoagulación terapéutica no se recomienda. Los anticoagulantes orales no han mostrado efectividad.

Dexametasona u otros corticosteroides con dosis equivalentes

Inmunosupresor
AI: recomendación fuerte basada en uno o más estudios autorizados sin limitaciones importantes.

Criterios de elegibilidad de los pacientes

- Enfermedad moderada a grave.
- NO administrar en pacientes que no requieren oxígeno suplementario.

Beneficio demostrado

- Disminución de la 27% en la mortalidad de pacientes que requirieron oxígeno
- Disminución de 36% en la mortalidad de los que requirieron ventilación mecánica inicialmente.

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos)

- Aumento de 19% en la mortalidad de las personas que no requieren oxígeno inicialmente.
- Trastornos gastrointestinales (33%) y los sanguíneos (30%) han sido los más frecuentemente notificados, seguido de los hepatobiliares (18%).
- Trastornos del sistema inmunológico: disminución de la resistencia a las infecciones, candidiasis orofaríngea. Reacción alérgica generalizada.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfopenia, eosinopenia
- Trastornos endocrinos: hiperglucemia, insuficiencia adrenocortical. Con dosis altas: signos de hiperactividad adrenal (Síndrome de Cushing) con erupciones acneiformes. Amenorrea.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: polifagia. Hipopotasemia, pancreatitis aguda.
- Trastornos oculares: cataratas.
- Trastornos respiratorios: con dosis altas, sensación de ahogamiento.
- Trastornos gastrointestinales: con dosis altas: úlcera gástrica.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: retraso en la cicatrización de heridas, reacción alérgica local. Con dosis altas: hirsutismo, hiperpigmentación cutánea, esclerodermia. Sudoración.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: osteoporosis, fragilidad ósea. Con tratamientos prolongados: atrofia muscular. Miastenia
- Trastornos cardíacos: insuficiencia cardíaca.
- Trastornos vasculares: tromboembolismo, edema, hipertensión.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: con la administración intravenosa rápida de dosis elevadas: reacciones alérgicas e infección en el lugar de inyección local, anafilaxia generalizada, enrojecimiento de la cara o mejillas, latidos cardíacos irregulares o palpitaciones, crisis convulsivas.

Comorbilidades de importancia

- Diabetes tipo 1 y 2
  - Riesgo de hiperglucemia. Se requiere estricto control metabólico.

Dosis

- Dexametasona 6 miligramos cada 24 horas por hasta 10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero.

- Prednisona 40 miligramos cada 24 horas por 10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero
- Hidrocortisona 50 miligramos cada 8 horas por 10 días o hasta el alta hospitalaria, lo que ocurra primero.

Observaciones

- Evaluar diabetes tipo 1 y 2 en todos los pacientes.
- Se recomienda glucometría capilar periódica para monitorizar hiperglicemia e iniciar terapia, de ser necesario. El control metabólico es parte fundamental de la atención de pacientes para obtener mejores resultados y evitar complicaciones.

Remdesivir

Inhibidor de la replicación viral de virus de ácido ribonucleico (ARN).
BIIa: recomendación moderada basada en otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados, siempre y cuando se cuente con autorización de medicamento de uso de emergencia.

Criterios de elegibilidad de los pacientes

- Pacientes hospitalizados con enfermedad moderada.
- Menos de 8 días desde el inicio de los síntomas.
- Mayores de 12 años, con peso mayor a 40 kilos.
- Requerimientos mínimos de oxígeno, menos de 15 litros por minuto, no en ventilación mecánica.
- Unidades de salud de segundo y tercer nivel de atención.
- Tasa de filtrado glomerular > 30 mL/min/1.73 m^2.
- ALT y AST < 5 veces lo normal.

Beneficios demostrados

- Reducción de 28% en la mortalidad al día 28 en pacientes con bajos requerimientos de oxígeno, no estadísticamente significativo.

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos)

- Aumento de 20% en la mortalidad al día 28 en pacientes con altos requerimientos de oxígeno, no estadísticamente significativo.
- Los trastornos hepatobiliares han sido los más frecuentemente notificados (39%), seguido de los trastornos generales (18%), lesiones traumáticas (13%), dermatológicas (12%) y exploraciones (12%).[13, 15]
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea.
- Trastornos gastrointestinales: náusea.
- Trastornos hepatobiliares: transaminasas elevadas.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción.

- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: reacción relacionada con la perfusión.

Comorbilidades de importancia
Dosis

- 200 mg al día 1, 100 mg cada 24 h subsecuentemente por 5 días.

Observaciones

- Sólo se debe de aplicar en una unidad de atención hospitalaria.
- No se ha demostrado contundentemente que disminuya la mortalidad, ni la necesidad de ventilación mecánica.

Oxígeno

Gas.
AIII: recomendación fuerte basada en consenso de expertos.

Criterios de elegibilidad de los pacientes

- Hipoxia en reposo o en ambulación: SpO2 < 94% al aire ambiente

Beneficios demostrados

- Sobrevivencia.

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos) [39]

- Hipoventilación: la hipoventilación inducida por el oxígeno es el mayor peligro potencial de la oxigenoterapia, particularmente en los pacientes con EPOC grave.
- Fibrosis pulmonar: la exposición prolongada a concentraciones elevadas de O2 se ha asociado a la fibrosis pulmonar. Por esto, se debe de usar la menor concentración/flujo de oxígeno que permita mantener la presión parcial de oxígeno meta.

Comorbilidades de importancia

- EPOC: en los pacientes con EPOC grave, el impulso respiratorio es consecuencia de la estimulación hipóxica de los quimiorreceptores carotídeos. Si este impulso hipóxico se ve disminuido por una oxigenoterapia excesiva, puede producirse una hipoventilación y una mayor retención de dióxido de carbono con posible cese de la ventilación. Por tanto, en personas con EPOC es prudente mantener la saturación parcial de oxígeno entre 88-94%.

Dosis. Adaptado de COVIDprotocols v2.0 [31]

- Inicio:
    - Inicie el oxígeno si la SpO2 está por debajo de ~94 %.
    - Si no se dispone de la SpO2, inicie el oxígeno para pacientes con taquipnea (FR por encima de 22) o aumento del trabajo respiratorio.

- Mantenimiento:
  - SpO2 objetivo 92-96 % con oxígeno.
  - 88-94 % en pacientes con EPOC dependiente de oxígeno
  - Si no se dispone de la SpO2, se puede considerar un escalamiento empírico de la oxigenoterapia para taquipnea o un aumento del trabajo respiratorio. Sin embargo, estos signos son sustitutos débiles para la SpO2 al ajustar la oxigenoterapia.
- Secuencia escalonada para oxigenoterapia:

a) Fomente la autopronación, si no hay contraindicaciones.
   i) La pronación se puede utilizar con todos los tipos de sistemas de suministro de oxígeno o en pacientes sin oxígeno. En todos los sistemas de oxígeno, y los no invasivos en particular, es importante poder monitorear al paciente lo suficientemente cerca como para garantizar que los riesgos de la pronación no superen a los beneficios.

b) Si la SpO2 del paciente está por debajo del 94 % (o si el paciente es taquipneico, si no se dispone de oximetría de pulso), inicie la oxigenoterapia.
   i) Administre por cánula nasal a 1-6 l/min

c) Si no se cumplen los objetivos de oxígeno mediante cánula nasal en <6 l/min, considere uno de los siguientes:
   i) Mascarilla simple a 6-10 l/min, RP
   ii) Mascarilla facial Venturi a la FiO_2 de 0.4-0.6 (40 %-60 %)
      (1) A diferencia de las mascarillas simples y sin reservorio en las que usted configura la velocidad de flujo de oxígeno, con las mascarillas Venturi, usted establece el porcentaje de oxígeno (p. ej. 40 %). El porcentaje de oxígeno se controla mediante una válvula unida a la máscara o al flujómetro. Después de seleccionar y unir la válvula que corresponda a la FiO_2 correcta o configurar el porcentaje de oxígeno si la válvula es ajustable, las marcas de la válvula le indicarán qué velocidad de flujo debe configurarse en el flujómetro. Dado que la válvula mezcla oxígeno puro con aire ambiente, el flujo real suministrado al paciente será superior al flujo establecido en el flujómetro.

d) Si todavía no se cumplen los objetivos de oxígeno con las opciones anteriores, considere el escalamiento a uno de los siguientes:
   i) Mascarilla sin reservorio (a 10-15 l/min, *no descienda por debajo de 10 l o se puede retener dióxido de carbono en la mascarilla*).

e) Si todavía no se cumplen los objetivos de oxígeno, considere una de las opciones de la tabla siguiente. **La situación clínica, la disponibilidad de**

opciones en su centro y las conversaciones sobre los objetivos de la atención, deben guiar la selección.

Opción	Candidato Ideal	Contraindicaciones (muchas son relativas)
Cánula Nasal de Flujo Alto	Paciente con hipoxemia sin trabajo respiratorio grave o aumento de pCO2 Calcular índice de ROX para predecir fracaso a cánula nasal de alto flujo y, de ser necesario, considerar ventilación mecánica.	Factores del Paciente: • Traumatismo facial significativo o deformidad. • Falta de disponibilidad o suministro insuficiente de oxígeno para completar el tratamiento. • Necesidad de intubación de emergencia (si está dentro de los objetivos de atención) Factores Institucionales: • Incapacidad para administrar cánula nasal de alto flujo, según lo requiera su institución.
Ventilación no Invasiva con Presión Positiva (BIPAP o CPAP)	Criterios similares a los de los pacientes sin COVID (p. ej., edema pulmonar relámpago, insuficiencia cardíaca, AOS, exacerbación de la EPOC) y aquellos que probablemente solo lo necesiten durante un corto periodo de tiempo. El uso de VPPNI prolongado en pacientes con COVID-19 sigue siendo un área de incertidumbre con datos limitados para orientar la práctica, los posibles riesgos para los pacientes y los HCW, y una variación considerable en la práctica.	Factores del Paciente: • Cirugía esofágica o gástrica reciente • Hemorragia gastrointestinal superior • Cirugía facial o neurológica, traumatismo o deformidad • Obstrucción de las vías respiratorias (p. ej., masa laríngea o tumor traqueal) • Incapacidad para seguir órdenes, proteger las vías respiratorias o eliminar secreciones (p. ej., pacientes con alto riesgo o aspiración) • Necesidad de intubación de emergencia (si está dentro de los objetivos de atención) Factores Institucionales: Incapacidad para administrar ventilación, según lo requiera su institución: • Personal limitado/incapacidad para monitorear
Intubación	Evalúe Candidatura. Los criterios en COVID son similares a otros pacientes (no intubación temprana ya que se había practicado antes en la epidemia)	No disponible o no se encuentra dentro de los objetivos de atención
Enfoque en medidas de comodidad y paliativas.	Es improbable que los pacientes que no deseen medidas agresivas o intervenciones en escalamiento obtengan beneficios clínicos significativos.	Las normas culturales, preferencias de las personas y la comunidad, y las normas legales varían ampliamente.

Observaciones

- Ninguna.

Tocilizumab - inhibidores de Il-6

Anticuerpo monoclonal
BI: recomendación moderada basada en otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados, siempre y cuando se cuente con autorización de medicamento de uso de emergencia.

Criterios de elegibilidad de los pacientes

- Pacientes con enfermedad moderada a grave.
- Uso actual o previo de esteroide, a menos de que no puedan usar esteroides por contraindicación.
- No se les ha aplicado otro inhibidor de la interleucina-6 durante el internamiento actual.
- No hay evidencia de otra infección bacteriana o viral (aparte de SARS-CoV-2) que pueda empeorar por el tratamiento. Descartar previamente: tuberculosis (con clínica + radiografía, PPD o IGRA), virus de hepatitis B, virus de hepatitis C y virus de inmunodeficiencia humana.
- Necesidad de oxígeno suplementario y nivel de proteína C reactiva mayor a 75 mg/litro; o, empezaron hace menos de 48 horas con oxígeno nasal de alto flujo, presión continua positiva en la vía aérea, ventilación no invasiva, o ventilación mecánica invasiva.
- Seguimiento con galactomanano para detectar oportunamente aspergilosis pulmonar invasiva; indispensable contar con tratamiento.
- Es prudente generar y aprobar uso por comité institucional de terapéutica.
- Es opcional monitorizar niveles séricos IL-6.

Beneficios demostrados

- Mortalidad. Disminución de riesgo relativo 11%, riesgo absoluto 3.2%.
- Intubación Mecánica invasiva. Disminución riesgo relativo 21%, riesgo absoluto 3.3%.

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos) [13, 14].

- Los trastornos hepatobiliares han sido los más frecuentemente notificados (44%), seguido de los trastornos hematológicos (30%) y gastrointestinales (19%).
- Trastornos de la sangre y el sistema linfático: leucopenia, neutropenia, hipofibrinogenemia.
- Trastornos endocrinos: hipotiroidismo
- Trastornos oculares: conjuntivitis.

- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, ulceración oral, gastritis. Estomatitis, úlcera gástrica.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacciones en el lugar de la inyección, edema periférico, reacción de hipersensibilidad.
- Trastornos hepatobiliares: daño hepático inducido por fármacos, hepatitis, ictericia, fallo hepático.
- Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia (mortal).
- Infecciones e infestaciones: infección de las vías respiratorias superiores, celulitis, neumonía, herpes simple oral, herpes zoster, diverticulitis.
- Exploraciones complementarias: elevación de las transaminasas hepáticas, aumento de peso, elevación de la bilirrubina total.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea, mareos.
- Trastornos renales y urinarios: nefrolitiasis.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, prurito, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson.
- Trastornos vasculares: hipertensión.

Comorbilidades de importancia

- Infección concomitante.

Dosis

- 8 mg/kg de peso corporal actual hasta máximo 800 miligramos, dosis única.
- Siempre en combinación con esteroides

Observaciones

- La combinación de tocilizumab y esteroides puede aumentar el riesgo de infecciones oportunistas o reactivaciones.
- En caso de tuberculosis latente, iniciar tratamiento profiláctico con isoniazida.
- Se puede considerar ivermectina como tratamiento profiláctico ante síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* en áreas endémicas para estrongiloidiasis.

Pregunta 4: ¿Qué medicamentos no se deben de usar para tratar la COVID-19?

Azitromicina

Antibiótico macrólido
AI: recomendación fuerte basada en uno o más estudios autorizados sin limitaciones importantes

Beneficios demostrados

- Ninguno sin datos de sobreinfección bacteriana.
- Útil en caso de cuadro clínico sugestivo de sobreinfección bacteriana, de acuerdo con la epidemiología local.

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos). [2]

- Inducción de resistencia bacteriana.
- Infecciones e infestaciones: candidiasis, infección vaginal, neumonía, infección por hongos, infección bacteriana, faringitis, gastroenteritis, trastorno respiratorio, rinitis candidiasis oral, colitis pseudomembranosa.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: leucopenia, neutropenia, eosinofilia, trombocitopenia, anemia hemolítica,
- Trastornos del sistema inmunológico: angioedema, hipersensibilidad, reacción anafiláctica.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia.
- Trastornos psiquiátricos: nerviosismo, insomnio, agitación, agresividad, ansiedad, delirio, alucinación.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea, mareo, somnolencia, disgeusia, parestesia, síncope, convulsión, hipoestesia, hiperactividad psicomotora, anosmia, ageusia, parosmia, *miastenia gravis*.
- Trastornos oculares: alteración visual.
- Trastornos del oído y del laberinto: sordera, trastorno del oído, vértigo, alteración de la audición, incluyendo sordera, acúfenos.
- Trastornos cardíacos: palpitaciones, *torsade de pointes*, arritmias incluyendo taquicardia ventricular, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG).
- Trastornos vasculares: hipotensión.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos, disnea, epistaxis.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, vómitos, dolor abdominal, náusea, estreñimiento, disfagia, flatulencia, dispepsia, gastritis, distensión abdominal, boca seca, eructos, ulceración de la boca, hipersecreción salivar, pancreatitis, cambio de color de la lengua.

- Trastornos hepatobiliares: función hepática anormal, ictericia colestática, insuficiencia hepática (que raramente ha resultado mortal), hepatitis fulminante, necrosis hepática.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, prurito, urticaria, dermatitis, piel seca, hiperhidrosis, reacciones de fotosensibilidad, reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicas (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme.
- Trastornos musculoesqueléticos: osteoartritis, mialgia, dolor de espalda, dolor de cuello, artralgia,
- Trastornos renales y urinarios: disuria, dolor renal, insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: metrorragia, trastorno testicular.
- Trastornos generales: edema, astenia, malestar general, edema de cara, dolor torácico, pirexia, dolor, edema periférico.
- Exploraciones complementarias: recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido o elevado, basofilia, monocitosis, neutrofilia, elevación de transaminasas hepáticas, urea y creatinina, hiperbilirrubinemia, potasio anormal en sangre, hiperfosfatemia alcalina, hipercloremia, hiperglucemia, trombocitosis, hematocrito disminuido, sodio anormal.

Ciclosporina

Inmunosupresor
BIIa: recomendación moderada basada en otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados.

Beneficios demostrados

- Ninguno

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos).[3]

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, síndrome hemolítico urémico.
- Trastornos endocrinos: alteración menstrual, ginecomastia.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperlipidemia, hiperuricemia, hipercalcemia, hipercalcemia, hipomagnesemia. Hiperglicemia.
- Trastornos del sistema nervioso: temblor, cefalea, parestesia, signos de encefalopatía tales como convulsiones, confusión, desorientación, capacidad de respuesta disminuida, agitación, insomnio, alteraciones

de la visión, ceguera cortical, coma, paresia, ataxia cerebelar. Polineuropatía motora. Edema del disco óptico incluyendo papiledema, con posible deterioro visual, secundario a una hipertensión intracraneal benigna.
- Trastornos vasculares: hipertensión.
- Trastornos gastrointestinales: anorexia, náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea, hiperplasia gingival.
- Trastornos hepatobiliares: disfunción hepática, pancreatitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hipertricosis, erupción cutánea alérgica.
- Trastornos musculoesqueléticos: calambres musculares, mialgia, debilidad muscular, miopatía.
- Trastornos renales y urinarios: disfunción renal.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción: fatiga, edema, aumento de peso.

Dióxido de cloro

AIII: recomendación fuerte basada en consenso de expertos
Recomendación en otras guías clínicas
- Ninguna.

Beneficios demostrados
- Ninguno.

Factor de transferencia

AIII: recomendación fuerte basada en consenso de expertos
Recomendación en otras guías clínicas
- Ninguna.

Beneficios demostrados
- Ninguno.

Hidroxicloroquina

Antimalárico
AI: recomendación fuerte basada en uno o más estudios autorizados sin limitaciones importantes
Recomendación en otras guías clínicas
- Ninguna.

Beneficios demostrados
- Ninguno.

Efectos adversos [19]

- Cardíacos
    - Prolongación del intervalo QT corregido (QTc), *torsade de pointes*, arritmia ventricular y muertes cardíacas. Si se utiliza cloroquina o hidroxicloroquina, los médicos deben vigilar al paciente para detectar eventos adversos, especialmente la prolongación del intervalo QTc (AIII).
    - Múltiples estudios han demostrado que el uso concomitante de hidroxicloroquina y azitromicina puede prolongar el intervalo QTc; en un estudio observacional, el uso de hidroxicloroquina más azitromicina se asoció con un aumento de las probabilidades de sufrir un paro cardíaco. El uso de esta combinación justifica una cuidadosa monitorización.
    - Debe evaluarse la relación riesgo-beneficio en los pacientes con enfermedades cardíacas, antecedentes de arritmia ventricular, bradicardia (<50 lpm) o hipopotasemia y/o hipomagnesemia no corregidas.
- Otros
    - Hipoglucemia, erupción cutánea y náusea. Las dosis divididas pueden reducir la náusea.
    - Retinopatía. La supresión de la médula ósea puede ocurrir con el uso a largo plazo, pero esto no es probable con el uso a corto plazo.

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos). [8, 13]

- Los trastornos hepatobiliares han sido los más frecuentemente notificados (34%), seguidos de los trastornos gastrointestinales (24%), cardíacos (17%), lesiones e intoxicaciones (15%), dermatológicos (12%), generales (12%) y hematológicos (11%).
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: mielosupresión., anemia, anemia aplásica, granulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, porfiria precipitada o exacerbada.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, hipoglucemia.
- Trastornos psiquiátricos: psicosis, mareos, nerviosismo, inestabilidad de carácter.
- Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, vértigo, tinnitus, trastornos emocionales, cefalea, fenómenos extrapiramidales como distonía, disquinesia, temblor.
- Trastornos oculares: retinopatía con cambios en la pigmentación y defectos del campo visual. Los pacientes con cambios retinianos pueden ser inicialmente asintomáticos, o pueden tener visión escotomatosa con tipos de anillo paracentral, pericentral, escotomas temporales y visión anormal de color. Cambios en la córnea, incluyendo edema y opacidades. Visión borrosa debida a una alteración de la acomodación.

- Trastornos del oído y del laberinto: pérdida de audición (irreversible).
- Trastornos cardíacos: cardiomiopatía, que puede provocar insuficiencia cardíaca en algunos casos con desenlace fatal. Alteración de la conducción (bloqueo de rama/bloqueo cardíaco atrioventricular). Hipertrofia biventricular. Prolongación del intervalo QT en pacientes con riesgo, que puede provocar arritmia (*torsade de pointes*, taquicardia ventricular).
- Trastornos gastrointestinales: náusea, diarrea, dolor abdominal. Vómitos.
- Trastornos hepatobiliares: pruebas anormales de la función hepática, insuficiencia hepática fulminante.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, erupciones bullosas incluidas, eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, generalmente asociada con fiebre e hiperleucocitosis. Prurito, cambios de la pigmentación de la piel y membranas mucosas, decoloración del cabello y alopecia. Reacciones cutáneas similares al liquen plano, fotosensibilidad, dermatitis exfoliativa, psoriasis, reducción de medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.
- Trastornos musculoesqueléticos: miopatía, neuromiopatía que conduce a una debilidad progresiva y atrofia de los grupos musculares proximales. Se pueden observar cambios sensoriales leves, depresión de los reflejos tendinosos y conducción nerviosa anormal.
- Trastornos renales y urinarios: durante la terapia a largo plazo con el fosfato de cloroquina estructuralmente relacionado, se produjo una fosfolipidosis reversible (aumento de la acumulación de fosfolípidos intracelulares), incluida la fosfolipidosis renal. Debido a la similitud estructural, este efecto secundario puede ocurrir también para hidroxicloroquina. En este caso se puede intensificar una función renal alterada.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción: urticaria, angioedema y broncoespasmo.

Lopinavir/ Ritonavir

Inhibidor de proteasa

AI: recomendación fuerte basada en uno o más estudios autorizados sin limitaciones importantes

Recomendación de otras guías clínicas

- Ninguna.

Beneficios demostrados

- Ninguno.

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos).[10, 13]

- Náusea, vómito, diarrea.
- Prolongación del QTc.
- Hepatotoxicidad.
- Los trastornos gastrointestinales han sido los más frecuentemente notificados (46%), seguido de hepatobiliares (19%) y cardíacos (17%).
- Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior e inferior, infecciones de la piel incluyendo celulitis, foliculitis, forúnculo.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia, leucopenia, neutropenia y linfopenia.
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad incluyendo urticaria y angioedema. Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune.
- Trastornos endocrinos: Hipogonadismo.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: trastorno de la glucosa en sangre incluyendo diabetes tipo 1 y 2, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, pérdida de peso, pérdida de apetito, aumento de peso, aumento de apetito.
- Trastornos psiquiátricos: ansiedad, sueños anómalos, disminución de la libido.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea (incluyendo migrañas), neuropatía (incluyendo neuropatía periférica), mareos, insomnio, accidente cerebrovascular, convulsiones, disgeusia, ageusia, tremor.
- Trastornos oculares: alteración visual.
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus, vértigo.
- Trastornos cardíacos: arteriosclerosis tal como infarto de miocardio, bloqueo auriculoventricular, insuficiencia de la válvula tricúspide.
- Trastornos vasculares: hipertensión, trombosis venosa profunda.
- Trastornos gastrointestinales: diarrea, náusea, pancreatitis, vómitos, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis y colitis, dolor abdominal (superior e inferior), distensión abdominal, dispepsia, hemorroides, flatulencia, hemorragia gastrointestinal incluyendo úlcera gastrointestinal, duodenitis, gastritis y hemorragia rectal, estomatitis y úlceras orales, incontinencia fecal, estreñimiento, sequedad de boca.
- Trastornos hepatobiliares: hepatitis, incluyendo aumento de transaminasas hepáticas (AST, ALT y GGT), esteatósis hepática, hepatomegalia, colangitis, hiperbilirrubinemia, ictericia.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, incluyendo erupción maculopapular, dermatitis/exantema incluyendo eczema y dermatitis seborreica, sudoración nocturna, prurito, alopecia,

capilaritis, vasculitis. Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia, dolor musculoesquelético incluyendo artralgia y dolor de espalda, trastornos musculares como debilidad y espasmos, rabdomiolisis, osteonecrosis.
- Trastornos renales y urinarios: disminución del aclaramiento de creatinina, nefritis, hematuria, nefrolitiasis.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: disfunción eréctil, alteraciones menstruales, amenorrea, menorragia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción: fatiga, incluyendo astenia.

Oseltamivir

Inhibidor de la neuraminidasa del virus de la influenza humana
AIII: recomendación fuerte basada en la opinión de expertos
Recomendación en otras guías clínicas

- Ninguna.

Beneficios demostrados

- Ninguno.

Efectos adversos. [20]

- Infecciones e infestaciones: bronquitis, herpes simple, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitopenia.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacción de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y anafilactoides.
- Trastornos psiquiátricos: agitación, comportamiento anormal, ansiedad, confusión, trastorno delirante, delirio, alucinaciones, pesadillas, autolesión.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea, insomnio, alteraciones en los niveles de consciencia, convulsiones.
- Trastornos oculares: deterioro visual.
- Trastornos cardíacos: arritmia cardíaca.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, dolor de garganta, rinorrea.
- Trastornos gastrointestinales: náusea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia. Hemorragia gastrointestinal, colitis hemorrágica.
- Trastornos hepatobiliares: aumento de las enzimas hepáticas. Hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, hepatitis.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: eccema, dermatitis, erupción, urticaria, edema angioneurótico, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción: dolor, mareos, vértigo, fatiga, pirexia, dolor en las extremidades.

Comorbilidades de importancia
Observaciones

- En temporada de influenza, es prudente iniciar el medicamento de manera empírica. Dar un curso de tratamiento completo en personas con riesgo y cuadró clínico compatible. A pesar de que lo óptimo sea corroborar la infección por influenza humana para continuar con el tratamiento.

Pregunta 5: ¿Qué medicamentos para la COVID-19 sólo deben de ser usados en un protocolo de investigación?

Colchicina

Inhibidor de la activación, degranulación y migración de neutrófilos
CIIa: recomendación opcional basada en otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados. Esta recomendación se realiza con la evidencia disponible al 14 de julio de 2021, y se es susceptible a cambios en función de la actualización de la literatura.

Criterios de elegibilidad de los pacientes

- Enfermedad leve a moderada.
- En pacientes con manejo ambulatorio.
- Inicio de terapia en menos de 24 horas del diagnóstico clínico.
- Con al menos un factor de riesgo para complicaciones.
- NO en hospitalizados.

Beneficios demostrados en pacientes ambulatorios

- Disminución de la mortalidad en 55%, aunque no significativa.
- Disminución de la necesidad de ventilación mecánica en 52%.
- Disminución en hospitalización de 22%, aunque no significativa.

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos)

- Diarrea, aumento de 5.4% en riesgo absoluto.
- Tromboembolia pulmonar, aumento de 0.4% en riesgo absoluto. Es necesario dar datos de alarma y tener la posibilidad de descartar la patología en caso de sospecha clínica.

- Trastornos gastrointestinales: náusea, vómitos, dolor abdominal. Dosis elevadas pueden causar diarrea profusa y hemorragia gastrointestinal.
- Trastornos hepatobiliares: toxicidad hepática.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupciones cutáneas, alopecia.
- Trastornos renales y urinarios cuya frecuencia no es conocida: alteración renal.
- Trastornos del sistema nervioso: neuropatía periférica, miopatía, rabdomiólisis.
- Trastornos del aparato reproductor y de la mama: azoospermia.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: con tratamiento prolongado se puede producir insuficiencia de la médula ósea con presencia de agranulocitosis, trombocitopenia y anemia aplásica.

Comorbilidades de importancia

- No usar en insuficiencia renal crónica grave, monitorizar en insuficiencia renal moderada.
- Aumento de riesgo de miopatía con uso concomitante de estatinas.
- Riesgo de muerte en insuficiencia renal o hepática al administrar junto con inhibidores de glucoproteína P o inhibidores fuertes del CYP3A4.

Dosis

- 0.5 miligramos 2 veces al día por 3 días, después 0.5 miligramos una vez al día por 27 días.

Observaciones

Estudios clínicos aleatorizados no han mostrado su utilidad en pacientes hospitalizados.[21 29 & 40]

Ácido acetil salicílico

Antiagregante plaquetario

BIIa: recomendación moderada basada en otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados.

Criterios de elegibilidad de los pacientes

- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Beneficios demostrados[7].

- Disminución de 1 día en la duración de la hospitalización.
  - 1% mayor probabilidad de ser dado de alta al día 28.
  - 0.6% menos tuvieron un evento tromboembólico.

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos)[7].

- 0.6% más tuvieron un evento de sangrado importante.

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: hipotrombinemia (con dosis altas), anemia ferropénica, anemia hemorrágica, hemólisis y anemia hemolítica.
- Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, hipersensibilidad inducida por fármacos, edema alérgico y angioedema. Reacción anafiláctica, shock anafiláctico.
- Trastornos del sistema nervioso: mareo, hemorragia cerebral e intracraneal.
- Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus.
- Trastornos cardíacos: distrés cardiorrespiratorio.
- Trastornos vasculares: Hematoma, hemorragia, hemorragia muscular, hemorragia procedimental.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: epistaxis, rinitis, congestión nasal. Enfermedad respiratoria exacerbada por el ácido acetilsalicílico.
- Trastornos gastrointestinales: dispepsia, dolor gastrointestinal y abdominal, inflamación gastrointestinal, hemorragia del tracto gastrointestinal, sangrado gingival, erosión gastrointestinal y úlcera, perforación de úlcera gastrointestinal, enfermedad diafragmática intestinal.
- Trastornos hepatobiliares: insuficiencia hepática, hepatitis (particularmente en paciente con artritis juvenil), incremento de transaminasas.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea, prurito, urticaria.
- Trastornos renales y urinarios: hemorragia del tracto urogenital, insuficiencia renal, fallo renal agudo.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de acción: Síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela).

Comorbilidades de importancia

Dosis

- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Observaciones

- En el estudio RECOVERY no disminuyó la mortalidad o la necesidad de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados.

Baricitinib

Inhibidor selectivo de las cinasas 1 y 2.

BIIa: recomendación moderada basada en otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados.

Criterios de elegibilidad de los pacientes

- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Beneficios demostrados

- Mortalidad, reducción riesgo relativo 38.2%, riesgo absoluto 5% [28, 31].

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos)

- Infecciones e infestaciones: herpes zóster, herpes simple, gastroenteritis, Infecciones del tracto urinario, neumonía.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: trombocitosis >600 x 109 células/l, Neutropenia <1 x 109 células/l.
- Trastornos del sistema inmunológico: hinchazón de la cara, urticaria.
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.
- Trastornos del sistema nervioso: cefalea.
- Trastornos vasculares: trombosis venosa profunda.
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: embolia pulmonar.
- Trastornos gastrointestinales: náusea, dolor abdominal, diverticulitis.
- Trastornos hepatobiliares: aumento de ALT ≥3 x límite superior normal, aumento de AST ≥3 x límite superior normal.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción, acné.
- Exploraciones complementarias: aumento de creatina fosfoquinasa > 5 x límite superior normal, aumento de peso.

Comorbilidades de importancia

Dosis

- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Bamlanivimab / etesevimab

Anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2

AIIa: recomendación fuerte basada en otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados.

Criterios de elegibilidad de los pacientes

- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Beneficios demostrados

- Reducción absoluta del 5% y una reducción relativa del 70% en las hospitalizaciones o muertes por cualquier causa relacionadas con la COVID-19 entre los participantes que recibieron bamlanivimab / etesevimab en comparación con los que recibieron placebo. [42]

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos).[22]

- Reacciones alérgicas: pueden producirse reacciones alérgicas durante y después de la infusión con bamlanivimab y etesevimab. Cuyos síntomas pueden ser fiebre; escalofríos, náusea, dolor de cabeza, dificultad para respirar, hipertensión o hipotensión, taquicardia o bradicardia, dolor o molestias en el pecho, debilidad, confusión, cansancio, sibilancias, hinchazón de los labios, el rostro o la garganta, erupción cutánea, lo que incluye urticaria, picazón, dolores musculares, mareos y sudores. Estas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales.
- Empeoramiento de los síntomas después del tratamiento: puede que experimente síntomas nuevos o que sus síntomas empeoren tras la infusión. Estos incluyen: fiebre, dificultad para respirar, taquicardia o bradicardia, cansancio, debilidad o confusión.
- Se desconoce si estos eventos están relacionados con el tratamiento o si se deben a la progresión de la COVID-19.

Comorbilidades de importancia

Dosis
- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Observaciones
- NIH recomienda en contra del uso de esta combinación por su potencial de selección de variantes.
- La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos revocó la autorización de uso de emergencia que permitía la terapia experimental de anticuerpos monoclonales bamlanivimab, cuando se administra solo, para el tratamiento del COVID-19 de leve a moderado en adultos y ciertos pacientes pediátricos. [18]

Casirivimab/imdevimab

Anticuerpos monoclonales
AIIa: recomendación fuerte basada en otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados.

Criterios de elegibilidad de los pacientes
- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Beneficios demostrados
- Hospitalizaciones o muertes. Reducción absoluta del 2.2% a 3,3% y una reducción del riesgo relativo del 70% a 71%.

Efectos adversos[39].

- Fiebre, dificultad para respirar, disminución de la saturación de oxígeno, escalofríos, náusea, vómitos, arritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), dolor o molestias en el pecho, debilidad, alteración del estado mental, dolor de cabeza, broncoespasmos, hipotensión, hipertensión, angioedema, irritación de la garganta, erupción cutánea incluida la urticaria, prurito, mialgia, reacciones vasovagales (por ejemplo, presíncope, síncope) mareos, fatiga y diaforesis.

Comorbilidades de importancia
Dosis

- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Observaciones
El uso de casirivimab e imdevimab no está autorizado en pacientes:

- Que se encuentran hospitalizados debido a la COVID-19,
- Que requieren oxigenoterapia debido a la COVID-19,
- Que requieren un aumento de la tasa de flujo de oxígeno inicial debido a la COVID-19 en aquellos que reciben oxigenoterapia crónica debido a una comorbilidad subyacente no relacionada con la COVID-19.
- No se ha observado ningún beneficio del tratamiento con casirivimab e imdevimab en los pacientes hospitalizados debido a la COVID-19.
- Los anticuerpos monoclonales, como casirivimab e imdevimab, pueden estar relacionados con el empeoramiento de resultados clínicos cuando se los administra a pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica.

Células madre mesenquimáticas

Terapia celular
AIIb: recomendación fuerte basada en estudios no aleatorizados o estudios observacionales de cohorte.

Criterios de elegibilidad de los pacientes

- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Efectos adversos
Comorbilidades de importancia
Dosis

- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Observaciones

- Los pacientes son vulnerables ante tratamientos de células madre potencialmente dañinos e ilegales. Las células madre no deben usarse, excepto en ensayos clínicos.

Ivermectina

Antiparasitario
CIII: recomendación opcional basada en la opinión de expertos

Criterios de elegibilidad de los pacientes
- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Beneficios demostrados
- Ninguno con nivel de evidencia adecuado (ver observaciones).[26,46]

Efectos adversos. [9]
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: sensación de ardor en la piel, irritación cutánea, prurito, sequedad cutánea, agravamiento de la rosácea, eritema, dermatitis de contacto (alérgica o irritante), hinchazón de cara.
- Exploraciones complementarias: aumento de las transaminasas.

Comorbilidades de importancia
Dosis
- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Observaciones
- La investigación relacionada con la ivermectina en la COVID-19 tiene importantes limitaciones metodológicas que resultan en una certeza muy baja de la evidencia. Diversos sitios web y revistas han publicado revisiones sistemáticas y metaanálisis sin seguir pautas metodológicas o reportes estandarizados. Estos sitios web no incluyen el registro del protocolo con los métodos, las estrategias de búsqueda, los criterios de inclusión, la evaluación de la calidad de los estudios incluidos, ni la certeza de la evidencia de las estimaciones agrupadas. El registro prospectivo de las revisiones es una característica clave para proporcionar transparencia en el proceso de revisión y garantizar la protección contra los sesgos de información. [24]
- Puede ser prudente administrarlo **en áreas endémicas de estrongiloidiasis**, en **pacientes** que serán **sometidos a inmunosupresión**, para evitar síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis.*

Plasma de personas convalecientes

CIII: recomendación opcional basada en la opinión de expertos
Inmunoterapia pasiva

Criterios de elegibilidad de los pacientes
- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Beneficios demostrados

- Ninguno con nivel de evidencia adecuado.

Efectos adversos

Comorbilidades de importancia

Dosis

- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Sotrovimab

Anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 dirigido contra el dominio de unión a receptor (RDB) de la proteína Spike.

AIIa: recomendación fuerte basada en otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados.

Criterios de elegibilidad

- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Beneficios demostrados

- Una reducción absoluta del 6% y una reducción relativa del 85% en las hospitalizaciones o la muerte.[34]

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos)

- Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia.
- Fiebre, dificultad para respirar, reducción de la saturación de oxígeno, escalofríos, fatiga, arritmia (fibrilación, taquicardia sinusal, bradicardia), dolor o malestar en el pecho, debilidad, alteración del estado mental, náusea, dolor de cabeza, broncoespasmo, hipotensión, hipertensión, angioedema, irritación de garganta, erupción incluyendo urticaria, prurito, mialgia, reacciones vasovagales (presíncope , síncope), mareos y diaforesis.
- Exantema, diarrea.

Comorbilidades de importancia.[25]

- Edad (mayor 65 años)
- Obesidad (IMC >30)
- Diabetes
- Enfermedad cardiovascular (incluida hipertensión)
- Enfermedad pulmonar crónica (EPOC, asma moderado o grave, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis quística, hipertensión pulmonar)

Dosis

- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Vitamina D

Vitamina soluble en grasas

BIIa: recomendación moderada basada en otros estudios aleatorizados o análisis de subgrupo de estudios aleatorizados.

Criterios de elegibilidad
- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Beneficios demostrados
- Ninguno

Efectos adversos (Reacciones Adversas de Medicamentos).[16]
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Hipercalcemia e hipercalciuria.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito, exantema y urticaria.

Comorbilidades de importancia

Dosis
- Criterios del protocolo del estudio de investigación.

Observaciones
- No se recomienda como tratamiento para COVID-19, excepto en estudios de investigación.[33]
- Se puede utilizar como suplemento en las poblaciones que normalmente lo usarían con ese fin para mantener la salud ósea y muscular.

Pregunta 6: ¿Qué interacciones farmacológicas hay entre los medicamentos que se pueden usar, o que se encuentran en investigación, contra COVID-19?

Fuente: (Lexicomp Drug Interactions, 2021).[37]

	Baricitinib	Dexametasona	Inhibidores de interleucina 6
Baricitinib		D	X
Dexametasona			C

X: Evitar la combinación
D: Considerar modificar la terapia
C: Monitorizar la terapia

Uso de pruebas "serológicas tipo ELISA" para la detección de respuesta inmunológica frente a la infección por virus SARS-CoV-2:

El uso de estas pruebas serológicas se recomienda en el marco de los estudios poblacionales de seroprevalencia con el objetivo de estimar la proporción de personas expuestas al SARS-CoV-2 en una región geográfica y temporalidad determinadas, no así para el diagnóstico clínico de la enfermedad ni para la vigilancia epidemiológica dado el tiempo de evolución que se requiere para que las mismas den positivas (12-14 días) así como a su baja sensibilidad y especificidad individual en comparación con las pruebas de biología molecular RT-PCR o las pruebas que buscan la presencia de antígenos.

Su uso para la detección de respuesta inmune protectora contra la enfermedad debe de realizarse a través de la búsqueda específica de anticuerpos neutralizantes, para lo cual se requieren de equipamiento y entrenamiento especializados y no solo el uso de pruebas serológicas convencionales, sin olvidar que la protección generada de manera natural o por la vacunación específica va mas allá de solo la respuesta inmunológica, si no que además tiene un componente importante, sobre todo en la duración, mediado por la respuesta celular correspondiente.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2021). *Ficha Técnica Ácido Acetilsalicílico*. [Ebook]. Retrieved 2 July 2021, from https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62826/62826_ft.pdf
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2020). *Ficha Técnica Azitromicina cinfa 500 mg comprimidos recubiertos con pelicula efg*. [Ebook]. Retrieved 1 July 2021, from https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65600/FichaTecnica
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2007). *Ficha Técnica Ciclosporina Cantabria 100 mg capsulas blandas* [Ebook]. Retrieved 1 July 2021, from *https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/68499/FT_68499.html*
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2019). *Ficha Técnica Colchicina* [Ebook]. Retrieved 1 July 2021, from https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78947/FichaTecnica_78947.html.pdf.

5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2020). *Ficha Técnica Dexametasona* [Ebook]. Retrieved 2 July 2021, from https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67455/FT_67455.pdf
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2020). *Ficha Técnica Enoxaparina* [Ebook]. Retrieved 2 July 2021, from https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83293/FT_83293.pdf.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2007). *Ficha Técnica Heparina* [Ebook]. Retrieved 1 July 2021, from https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/50156/50156_ft.pdf.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2020). *Ficha Técnica Hidroxicloroquina*. [Ebook]. Retrieved 1 July 2021, from *https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83938/FT_83938.html*
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2020). *Ficha Técnica Ivermectina* [Ebook]. Retrieved 1 July 2021, from https: //cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79911/FT_79911.pdf
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2015). *Ficha Técnica Lopinavir/Ritonavir*. [Ebook]. Retrieved 2 July 2021, from *https:*//cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80104/FT_80104.html
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2020). *Ficha Técnica Oseltamivir*. [Ebook]. Retrieved 2 July 2021, from https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/85057/FT_85057.pdf
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2017). *Ficha Técnica Sarilumab* [Ebook]. Retrieved 1 July 2021, from https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196001/FT_1171196001.html
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2007). *Sospechas de reacciones adversas notificadas con tratamientos utilizados en COVID-19*. [Ebook]. Retrieved 1 July 2021, from https://www.aemps.gob.es/laAEMPS/docs/reacciones-adversas-COVID-19 -20201112.pdf?x42633
14. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2013). *Ficha Técnica Tocilizumab*. [Ebook]. Retrieved 1 July 2021, from https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492007/FT_108492007.html
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2007). *Ficha Tecnica Veklury 100 mg concentrado para solución para perfusión*. [Ebook]. Retrieved 1 July 2021, from https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201459001/FT_1201459001.html

16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2020). *Ficha Técnica Vitamina D3* [Ebook]. Retrieved 1 July 2021, from https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/22903/FT_22903.pdf
17. Anesi, G. (2021). *COVID-19: Respiratory care of the nonintubated critically ill adult (high flow oxygen, noninvasive ventilation, and intubation)*. Uptodate.com. Retrieved 26 July 2021, from https://www.uptodate.com/contents/covid-19-respiratory-care-of-the-nonintubated-critically-ill-adult-high-flow-oxygen-noninvasive-ventilation-and-intubation.
18. *An EUA for Sotrovimab for Treatment of COVID-19 | The Medical Letter, Inc.*. Secure.medicalletter.org. (2021). Retrieved 4 July 2021, from https://secure.medicalletter.org/w1627a.
19. *Chloroquine or Hydroxychloroquine | COVID-19 Treatment Guidelines*. COVID-19 Treatment Guidelines. (2020). Retrieved 2 July 2021, from https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/chloroquine-or-hydroxychloroquine-with-or-without-azithromycin/. 20
20. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad. (2021). *Recomendaciones del Panel Multidisciplinario de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad sobre intervenciones farmacológicas en personas con COVID-19* [Ebook]. Retrieved 5 July 2021, from https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/01/Ivermectina_Azitromicina_PmeCCINSHAE_28Ene2021.pdf.
21. Deftereos, S., Giannopoulos, G., Vrachatis, D., Siasos, G., Giotaki, S., & Gargalianos, P. et al. (2020). Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*, *3*(6), e2013136. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
22. Eli Lilly and Company. (2021). *Hoja informativa para pacientes, padres y cuidadores Autorización de uso de emergencia (EUA) de bamlanivimab y etesevimab para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)* [Ebook]. Retrieved 5 July 2021, from https://pi.lilly.com/eua/span/bam-and-ete-eua-factsheet-patient-span.pdf.
23. European Medicines Agency. (2020). *ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO* [Ebook]. Retrieved 5 July 2021, from

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_es.pdf.

24. Garegnani, L. I., Madrid, E., & Meza, N. (2021). Misleading clinical evidence and systematic reviews on ivermectin for COVID-19. *BMJ Evidence-Based Medicine*.
25. GlaxoSmithKline LLC. (2021). *FACT SHEET FOR HEALTHCARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF SOTROVIMAB* [Ebook]. Retrieved 5 July 2021, from https://www.fda.gov/media/149534/download.
26. *Ivermectin | COVID-19 Treatment Guidelines*. COVID-19 Treatment Guidelines. (2021). Retrieved 5 July 2021, from https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/ivermectin/.
27. Izcovich, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Lavena Marzio, M. A., Agnoletti, C., Bengolea, A., ... & Rada, G. (2020). Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS one*, *15*(11), e0241955.
28. Kalil, A. C., Patterson, T. F., Mehta, A. K., Tomashek, K. M., Wolfe, C. R., Ghazaryan, V. et al. (2021). Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, *384*(9), 795-807.
29. Lopes, M. I., Bonjorno, L. P., Giannini, M. C., Amaral, N. B., Menezes, P. I., Dib, S. M. et al. (2021). Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *RMD open*, *7*(1), e001455.
30. *MAGICapp - Making GRADE the Irresistible Choice - Guidelines and Evidence summaries*. App.magicapp.org. (2021). Retrieved 5 July 2021, from https://app.magicapp.org/#/guidelines.
31. *Manejo de Pacientes en Hospitalización*. COVIDProtocols. (2021). Retrieved 26 July 2021, from https://covidprotocols.org/es/capitulos/manejo-de-pacientes-en-hospitalizaci-n/#tratamiento-con-ox-geno-tufco8lhv9tn.
32. Marconi, V. C., Ramanan, A. V., de Bono, S., Kartman, C. E., Krishnan, V., Liao, R. et al. (2021). Baricitinib plus standard of care for hospitalized adults with COVID-19. *medRxiv*.
33. National Institute for Health and Care Excellence. (2020). *COVID-19 rapid guideline: vitamin D* [Ebook]. Retrieved 5 July 2021, from https://www.nice.org.uk/guidance/ng187/resources/covid19-rapid-guideline-vitamin-d-pdf-66142026720709.

34. NIH. (2021). *The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Emergency Use Authorizations of Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of COVID-19* [Ebook]. Retrieved 5 July 2021, from https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/statement-on-anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies-eua/.
35. Organización Mundial de la Salud. (2021). Manejo clínico de la COVID-19: orientaciones evolutivas, 25 de enero de 2021. Organización Mundial de la Salud. https://apps.who.int/iris/handle/10665/340629. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
36. Organización Panamericana de la Salud. (2021). *Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas.* [Ebook] (3rd ed.). Retrieved 5 July 2021, from https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/54266/OPSIMSEIHCOVID-1921009_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
37. *Oxygen*. Uptodate.com. (2021). Retrieved 26 July 2021, from https://www.uptodate.com/drug-interactions.
38. Panamerican Health Organization. (2021). *Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options* [Ebook]. Retrieved 5 July 2021, from https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/%20PAHOIMSEIHCOVID-19210003_eng.pdf?sequence=26&isAllowed=y.
39. Regeneron Pharmaceuticals. (2021). *FICHA TÉCNICA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA) DE REGEN-COVTM (casirivimab e imdevimab)* [Ebook]. Retrieved 5 July 2021, from https://www.fda.gov/media/145510/download.
40. Salehzadeh, F., Pourfarzi, F., & Ataei, S. (2020). The impact of colchicine on the COVID-19 patients; a clinical trial study.
41. *Science Brief: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19*. (2021). Retrieved 19 July 2021, from https://www.CDC/NIH.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html?CDC/NIH_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.CDC/NIH.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Fclinical-care%2Funderlying-evidence-table.html#anchor_1616780486662.
42. *Table: Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies Clinical Data | COVID-19 Treatment Guidelines*. COVID-19 Treatment Guidelines. (2021). Retrieved

5 July 2021, from https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-3a/.

43. *Table: Corticosteroids Clinical Data | COVID-19 Treatment Guidelines*. COVID-19 Treatment Guidelines. (2021). Retrieved 5 July 2021, from https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/table-4a/.

44. Tardif, J. C., Bouabdallaoui, N., L'Allier, P. L., Gaudet, D., Shah, B., Pillinger, M. H., ... & COLCORONA Investigators. (2021). Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet Respiratory Medicine.

45. The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on Baricitinib for the Treatment of Adults with COVID-19. (2021). Retrieved 2 July 2021, from Statement on Baricitinib | COVID-19 Treatment Guidelines (nih.gov)

46. Vallejos, J., Zoni, R., Bangher, M., Villamandos, S., Bobadilla, A., Plano, F., et al. (2021). Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Infectious Diseases*, *21*(1), 1-11.

47. World Health Organization. (2021). COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021: web annex. World Health Organization. https://apps.who.int/iris/handle/10665/338871. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Anexos

1. Declaración de conflictos de interés

Rafael Ricardo Valdez Vázquez: Ex director de la Unidad Temporal COVID-19 en el Centro Citibanamex de la Ciudad de México Medical Lead de Anti Infecciosos Pfizer México

2. Metodología de generación de la guía

Tras definir las preguntas de investigación, se revisaron guías clínicas de COVID-19 de instituciones del sector salud público en México, de la Organización Mundial de la Salud (OMS) /Organización Panamericana de la Salud (OPS), de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC/NIH, por sus siglas en inglés), y las del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención del Reino Unido (NICE, por sus siglas

en inglés). Posteriormente se realizó un ejercicio de consenso por un grupo con representatividad de todas las instituciones del sector salud. En este ejercicio se discutieron las recomendaciones de las guías consultadas, el tipo de recomendación, el nivel de evidencia que sustenta la recomendación, y la aplicación de la recomendación en el contexto mexicano. Finalmente, se categorizó a los medicamentos en aquellos que se pueden usar, los que no se deben de usar y cuales sólo se deben de usar en protocolos de investigación.

3. Revisión de la evidencia y estrategia de búsqueda

Debido a la necesidad inmediata de tratamientos para tratar la COVID-19, para revisar la evidencia se integró un grupo con integrantes de diversas instituciones del sector salud que han liderado el desarrollo de guías clínicas en sus propias instituciones. Se han retomado las recomendaciones de otras guías clínicas de la OMS, la OPS, la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad de México (CCINSHAE), el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), CDC/NIH, y NICE.

Debido a que las opciones terapéuticas para tratar el COVID-19 son nuevas, la información de otros desarrolladores de guías clínicas se ha suplementado con las recomendaciones de las autoridades mexicanas. La extracción de información y la evaluación del riesgo de sesgo consideran los perfiles de evidencia GRADE.

Con la finalidad de aumentar la precisión de las recomendaciones con se buscó información más actual para incorporar a las recomendaciones y hallazgos de efecto. Para realizar esto, una vez definidas las preguntas de investigación, se construyeron las siguientes estrategias de búsqueda:

1. ¿Qué características de los pacientes los ubican dentro de las categorías de enfermedad leve, moderada o grave?

   (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (mild OR light) and (“Systematic Review” or “Meta-analysis” or “Meta Analysis”) and (definition OR category OR triage) and (guideline or *)

   (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (moderate) and (“Systematic Review” or “Meta-analysis” or “Meta Analysis”) and (definition OR category OR triage) and (guideline) and (guideline or *)

(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (severe OR critical OR serious OR grave) and (“Systematic Review” or “Meta-analysis” or “Meta Analysis”) and (definition OR category OR triage) and (guideline or *)

2. ¿Qué factores de riesgo hay para COVID-19 grave?

   (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (“risk factor” OR “determinant condition” OR “predisposing factor” OR comorbidity) and (severe OR critical OR serious) and (guideline OR *)

3. ¿Qué medicamentos se pueden usar para tratar la COVID-19?

   (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (treatments OR medication OR prescription OR therapy OR medicine) and (guideline or *)

Corticoesteroides
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (corticosteroid OR dexamethasone OR “adrenal cortical steroid” OR Immunosuppressant) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH/NIH	NICE
✓	✓		✓	✓	✓
Tipo de recomendación: **A**			Nivel de certeza de la evidencia: **I**		

Colchicina
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (Colchicine OR Colcrys OR “antigout agents”) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS/OPS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
No en hospitalizados	No en hospitalizados			No en hospitalizados (*Ficha Técnica Colchicina*, 2019). [4]	No en hospitalizados
Tipo de recomendación: **C**				Nivel de certeza de la evidencia: **IIa**	

(*Ficha Técnica Colchicina*, 2019). [4]

Heparina no fraccionada/enoxaparina
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR "Coronavirus disease") and (Anticoagulants OR Enoxaparin OR "blood thinner" OR heparin OR Anticoagulation) and (guideline or*)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
Tipo de recomendación: **A**			Nivel de certeza de la evidencia: **III**		

Remdesivir
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR "Coronavirus disease") and (Remdesivir OR "nucleotide analog prodrug" OR Veklury) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS/OPS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
					
Tipo de recomendación; **B**			Nivel de certeza de la evidencia: **IIa**		

Tocilizumab
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (Tocilizumab OR “monoclonal antibody against the interleukin-6 receptor” OR Actemra) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS/OPS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH/NIH/IDSA	NICE
					
Tipo de recomendación: **B**			Nivel de certeza de la evidencia: **III**		

4. ¿Qué medicamentos no se deben de usar para tratar la COVID-19?

(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (treatments OR medication OR prescription OR therapy OR medicine) and (“recommended against” OR “does not reduce deaths” OR “not Recommended”) and (guideline or*)

Azitromicina
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (Azithromycin OR “macrolide antibiotic”) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
⊗	⊗			⊗	⊗
Tipo de recomendación: **A**			Nivel de certeza de la evidencia: **I**		

Ciclosporina
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (Cyclosporine OR “immunosuppressant drug”) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS/OPS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
	⊗				
Tipo de recomendación: **A**			Nivel de certeza de la evidencia: **I**		

Factor de transferencia
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (“transfer factor” OR elongation factor OR “factor de transferencia”) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS/OPS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
Tipo de recomendación: **A**			Nivel de certeza de la evidencia: **III**		

Hidroxicloroquina
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR "Coronavirus disease") and (Hydroxychloroquine OR "Antimalarial drug") and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
⊗	⊗			⊗	⊗
Tipo de recomendación: **A**			Nivel de certeza de la evidencia: **I**		

Lopinavir/ Ritonavir
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR "Coronavirus disease") and (Lopinavir OR ritonavir OR "HIV protease inhibitor" OR Kaletra) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS/OPS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
⊗	⊗		⊗	⊗	⊗
Tipo de recomendación: **A**			Nivel de certeza de la evidencia: **I**		

Oseltamivir
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR "Coronavirus disease") and (Oseltamivir OR "neuraminidase inhibitor" OR Tamiflu) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS OPS (*Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas., 2021).* [36]	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
					
Tipo de recomendación: **A**			Nivel de certeza de la evidencia: **III**		

5. ¿Qué medicamentos para la COVID-19 sólo deben de ser usados en un protocolo de investigación?

> (COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (treatments OR medication OR prescription OR therapy OR medicine) and (“research protocol” OR “study protocol” OR “trial protocol” OR “investigation protocol”) and (guideline or *)

Acido acetil salicílico
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (“Acetylsalicylic acid” OR “aspirin”) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH/NIH	NICE
Tipo de recomendación: **B**			Nivel de evidencia: **Ia**		

Baricitinib
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (Baricitinib OR “janus kinase inhibitor” OR “selective and reversible Janus kinase 1 and 2 inhibitor” OR Olumiant) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH/NIH (“The COVID-19 Treatment Guidelines Panel’s Statement on Baricitinib for the Treatment of Adults with COVID-19”, 2021) [45]	NICE
					
Tipo de recomendación: **B**			Nivel de evidencia: **IIa**		

Bamlanivimab / etesevimab
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (Bamlanivimab OR etesevimab OR neutralizing antibodies OR) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH/NIH	NICE
					
Tipo de recomendación: **A**			Nivel de evidencia: **IIa**		

Casirivimab/imdevimab

(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (“Casirivimab” OR “Imdevimab” OR “monoclonal antibodies” OR REGEN-COV) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
					
Tipo de recomendación: **A**			Nivel de certeza de la evidencia: **IIb**		

Células Madres

(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (“stem cell” OR “somatic cell” OR “hematopoietic stem cell”) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
					
Tipo de recomendación: **A**			Nivel de certeza de la evidencia: **IIb**		

Ivermectina

(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (Ivermectin OR Anthelmintic OR Antiparasitic) and (guideline or *)

Recomendación en otras guías clínicas

OMS/OPS (*Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas.*, 2021).[36]	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH/NIH	NICE
					
Recomendación: **C**			Nivel de certeza de la evidencia: **III**		

Plasmas de personas convalescientes
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (Convalescent plasma OR blood plasma) and (guideline or *)
Recomendación en otras guías clínicas

OMS/OPS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
					
Recomendación: **C**			Nivel de certeza de la evidencia: **III**		

Sotrovimab
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (Sotrovimab “monoclonal antibody” OR “monoclonal antibody specifically directed against the spike protein of SARS-CoV-2) and (guideline or *)
Recomendación en otras guías clínicas

OMS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH/NIH (*The COVID-19 Treatment Guidelines Panel's Statement on the Emergency Use Authorizations of Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies for the Treatment of COVID-19,* 2021).[34]	NICE
					
Recomendación: **A**			Nivel de certeza de la evidencia: **IIa**		

Vitamina D (Vitamina soluble en grasas)
(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR "Coronavirus disease") and (Vitamin D OR calciferol OR "fat-soluble vitamin") and (guideline or *)
Recomendación en otras guías clínicas

OMS OPS	CCINSHAE	ISSSTE	IMSS	CDC/NIH	NICE
					
Tipo de recomendación: **B**			Nivel de certeza de la evidencia: **IIa**		

6. ¿Qué interacciones farmacológicas hay entre los medicamentos que se pueden usar, o que se encuentran en investigación, contra COVID-19?

(COVID-19 OR SARS-CoV-2 OR “Coronavirus disease”) and (“drug interactions” OR “pharmacological interactions”) and (treatments OR medication OR prescription OR therapy OR medicine) and (RCT OR “randomized controlled trials”) and (guideline or *)

4. Perfiles de evidencia GRADE

Pregunta 1: ¿Qué características de los pacientes los ubican dentro de las categorías de enfermedad leve, moderada o grave?

	Evaluación de la certeza							Efecto		Calidad	Importancia
Característica	Número de estudios	Número de pacientes	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Saturación de oxígeno por pulsoxímetro menor a 92% (COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021: web annex, 2021) 47	3	149	No es serio	No es serio	No es serio	Serio[c]	No	Hospitalización 7.02 (3.4-14.5) Terapia Intensiva 9.38 (2.2-44.6) SIRA 8.19 (1.7-38.7) Choque 6.56 (1.3-32.9)		Baja	Crítico

<u>Explicaciones</u>

a. Estudios retrospectivos, sesgo de detección, reporte selectivo

b. Se presenta heterogeneidad no explicada visual

c. Se reportan menos de 200 eventos

Pregunta 2: ¿Qué factores de riesgo hay para COVID-19 grave?

Fuente: (Izcovich et al., 2020). [36]

	Evaluación de la certeza							Efecto		Calidad	Importancia
Factor de riesgo	Número de estudios	Número de pacientes	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Edad (incremento a 10 años)	53	14456	Serio[a]	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	OR 1.63 (1.47-1.80)	6% aumento en severidad de la infección de COVID-19 (5%-8.2%)	MODERADA	CRÍTICO
Género masculino	122	25032	Serio[a]	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	OR 1.53 (1.40-1.67)	4.7% aumento en severidad de la infección de COVID-19 (3.7%-5.6%)	MODERADA	CRÍTICO

	Evaluación de la certeza							Efecto		Calidad	Importancia
Factor de riesgo	Número de estudios	Número de pacientes	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cualquier condición crónica y comorbilidad	40	6640	Serio[a]	No es serio	No es serio	No es serio	Fuerte asociación	OR 3.16 (2.71-3.68)	12% aumento en severidad de la infección de COVID-19 (10.6%-13.2%)	ALTA	CRÍTICO
Enfermedad cerebrovascular	42	11050	Serio[a]	No es serio	No es serio	Serio[a]	Ninguno	OR 2.67 (1.84-3.87)	15.1% aumento en severidad de la infección de COVID-19 (8.4%-22.8%)	BAJA	CRÍTICO
Enfermedad renal crónica	42	12056	Serio[a]	Serio[a]	No es serio	No es serio	Ninguno	OR 2.21 (1.51-3.24)	11.7% aumento en severidad de la infección de COVID-19 (5.4 %-19.2 %)	BAJA	CRÍTICO
Arritmia cardiaca	4	747	No es serio	Serio[a]	No es serio	Serio[a]	Ninguno	OR 16.51 (6.69-40.77)	29% aumento en severidad de la infección de COVID-19 (22.6%-32.3 %)	BAJA	CRÍTICO
Hipertensión arterial	94	20817	Serio[a]	Serio[a]	No es serio	No es serio	Fuerte asociación	OR 2.50 (2.21-2.92)	12.1% aumento en severidad de la infección de COVID-19 (10.4%-14.4 %)	MODERADA	CRÍTICO
Diabetes	97	21381	Serio[a]	Serio[a]	No es serio	No es serio	Fuerte asociación	OR 2.51 (2.20-2.87)	13.2% aumento en severidad de la infección de COVID-19 (11.0%-15.5 %)	MODERADA	CRÍTICO
Obesidad IMC>25-30	8	1140	Serio[a]	No es serio	No es serio	No es serio	Fuerte asociación	OR 3.74 (2.37-5.89)	24.8% aumento en severidad de la infección de COVID-19 (1.4%-42.2 %)	ALTA	CRÍTICO
Cáncer	58	15156	Serio[a]	No es serio	No es serio	No es serio	Ninguno	OR 2.06 (1.64-2.58)	10.4% aumento en severidad de la infección de COVID-19 (6.6%-14.5 %)	MODERADA	CRÍTICO

Explicaciones

a. Estudios retrospectivos, sesgo de detección, reporte selectivo
b. Se presenta heterogeneidad no explicada visual
c. Se reportan menos de 200 eventos

Validación y reutilización de la puntuación MSLCOVID- 19 para predecir la gravedad de la COVID-19 utilizando predictores clínicos simples en un de triaje: La puntuación Nutri-CoV

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244051

Antecedentes

Durante la pandemia de COVID-19, la estratificación del riesgo se ha utilizado para decidir la elegibilidad de los pacientes para pacientes hospitalizados, críticos y domiciliarios. Aquí se buscó validar la puntuación MSL-COVID-19 desarrollada originalmente para predecir la mortalidad por COVID-19 en mexicanos. Asimismo, se propone una adaptación de la fórmula se propone

para la predicción de la gravedad de la COVID-19 en un entorno de triaje (Nutri-CoV).

Métodos
Se incluyeron pacientes evaluados del 16 de marzo al 17 de agosto de 2020 en el Instituto Nacional de Ciencias Me'dicas y Nutricio' n, definiendo la COVID-19 severa como un compuesto de muerte, ingreso a UCI o requerimiento de intubacio' n (n = 3,007). Validamos el MSL-COVID-19 para predecir la mortalidad y la enfermedad grave. Utilizando la regresión de Cox de red elástica, entrenamos (n = 1.831) y validamos (n = 1.176) un modelo para la predicción de COVID-19 grave utilizando MSLCOVID- 19 junto con las evaluaciones clínicas obtenidas en un entorno de triaje.

Resultados
Las variables incluidas en el MSL-COVID-19 son: neumonía, diabetes tipo 2 de inicio temprano, edad > 65 años, enfermedad renal crónica, cualquier forma de inmunosupresión, EPOC, obesidad, diabetes y edad <40 años. MSL-COVID-19 tuvo un buen rendimiento para predecir la mortalidad de COVID-19 (estadístico c = 0,722, IC del 95%: 0,690-0,753) y la gravedad (estadístico c = 0,777, IC del 95%: 0,753-0,801). La puntuación Nutri-CoV incluye el MSL-COVID-19 más la frecuencia respiratoria y la oximetría de pulso. Esta herramienta tuvo un mejor rendimiento en ambos entrenamientos (estadístico c = 0,797, IC 95% 0,765-0,826) y en las cohortes de validación (estadístico c = 0,772, IC del 95%: 0,0,745-0,800) en comparación con otras puntuaciones de gravedad. con otras puntuaciones de gravedad.

Conclusiones
El MSL-COVID-19 predice la letalidad de la COVID-19 en pacientes hospitalizados. La puntuación Nutri-CoV es una adaptación de MSL-COVID-19 para ser utilizada en un entorno de triaje. Ambas puntuaciones se han desplegado como herramientas basadas en la web para su uso clínico en un entorno de triaje.

Principales factores asociados a letalidad hospitalaria por COVID-19 en el IMSS

A partir de 4 fuentes de información del IMSS, se integraron los datos de pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmatorio de COVID-19, con edad de 20 años y más, cuya fecha de ingreso hospitalario fue del 29 de marzo del 2020 al 6 de marzo del 2021. El objetivo primario fue la identificación de factores asociados a la letalidad hospitalaria por COVID-19 mediante un modelo de regresión logística, previo análisis bivariado, considerando como desenlace la *letalidad* construida a partir del cociente entre los casos positivos a COVID-19

con registro de egreso por defunción, y el total de casos positivos a COVID-19 para este mismo periodo de tiempo. Se incorporaron como variables independientes las siguientes:

- Sexo
- Edad
- Comorbilidades:
    - Enfermedad renal crónica
    - Diabetes tipo 1 y 2
    - Hipertensión arterial sistémica
    - Obesidad
    - EPOC

- Gravedad al ingreso: de acuerdo con el registro en el sistema Centro Virtual de Operaciones en Emergencias y Desastres (CVOED) se registra al ingreso la categoría: sintomático, sintomático leve, delicado, grave y muy grave. Para fines de este análisis se consideró como grave y no grave.

- Infecciones asociadas a la atención a la salud: Neumonía asociada a la ventilación mecánica.

- Oportunidad del acceso: se definió a partir de los días transcurridos desde el inicio de síntomas hasta el ingreso hospitalario.

- Ocupación hospitalaria: fue definida a partir de la proporción entre el número de camas ocupadas y las camas COVID en una unidad médica para la atención de COVID-19.

- Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Variable	ORƚ	IC95%	p*
Sexo			
Masculino	1.29	(1.26-1.32)	<0.01
Edad			
40 a 59 años	2.13	(2.03-2.23)	<0.01
Mayor de 60 años	6.26	(5.97-6.57)	<0.01
Comorbilidades			
Obesidad	1.01	(0.98-1.04)	0.508

Variable	ORƗ	IC95%	p*
HAS	1.17	(1.14-1.2)	<0.01
Diabetes mellitus	1.12	(1.09-1.15)	<0.01
EPOC	1.14	(1.08-1.22)	<0.01
Inmunosupresión	1.21	(1.12-1.31)	<0.01
Insuficiencia hepática	1.80	(1.51-2.14)	<0.01
Insuficiencia renal	2.27	(2.16-2.38)	<0.01
>3 días de síntomas al ingreso	1.11	(1.08-1.14)	<0.01
Gravedad al ingreso	3.17	(2.82-3.58)	<0.01
Intubación	14.81	(14.31-15.33)	<0.01
UCI	0.49	(0.46-0.52)	<0.01
NAVM	1.22	(1.1-1.35)	<0.01
Ocupación hospitalaria			
50 al 79%	1.10	(1.07-1.14)	<0.01
> 80%	1.43	(1.39-1.47)	<0.01

Ɨ Regresión logística no condicionada

* p<0.05 como estadísticamente significativo

A risk score to predict admission to the intensive care unit in patients with Covid-19: the ABC-GOALS score

https://doi.org/10.21149/11684

Objetivo. Desarrollar un puntaje predictivo de la necesidad de ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI) en Covid-19.

Material y métodos. Se evaluaron pacientes ingresados por Covid-19 en México. Se dividieron en un grupo que requirió ingreso a UCI y un grupo que nunca lo requirió. Se derivaron modelos predictivos incluyendo variables clínicas, de laboratorio e imagen y se integraron en el puntaje ABC-GOALS.

Resultados. Se incluyeron 329 y 240 pacientes en cohortes de desarrollo y validación, respectivamente. Ciento quince pacientes de cada cohorte requirieron ingreso a UCI. Las áreas bajo la curva de los modelos clínico (ABC-GOALSc), clínico+laboratorio (ABCGOALScl), clínico+laboratorio+imagen (ABC-GOALSclx) fueron 0.79 (IC95%=0.74-0.83) y 0.77 (IC95%=0.71-0.83); 0.86 (IC95%=0.82-0.90) y 0.87 (IC95%=0.83-0.92); 0.88 (IC95%=0.84-0.92) y 0.86 (IC95%=0.81-0.90) en las cohortes de derivación y validación, respectivamente. El desempeño del ABC-GOALS fue superior a otros puntajes de riesgo.

Conclusión. ABC-GOALS es una herramienta para predecir oportunamente la necesidad de ingreso a UCI en Covid-19.

Pregunta 6: ¿Qué interacciones farmacológicas hay entre los medicamentos que se pueden usar, o que se encuentran en investigación, contra COVID-19?

Aunque la hidroxicloroquina y la azitromicina no están recomendadas en esta guía, el uso frecuente de estos fármacos hace necesario señalar que la asociación de hidroxicloroquina con azitromicina aumenta el riesgo de prolongación del QT y de arritmias (más allá de sus posibles beneficios), lo que se reportó en algunos de estos pacientes. Debe evitarse el uso de macrólidos, y en caso de combinarlos recordar la importancia del monitoreo electrocardiográfico, debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia hepática, prolongación congénita del intervalo QT, bradiarritmias, uso concomitante de otros fármacos que también prolonguen intervalo QT.

Integrantes del panel interinstitucional de expertos

Instituto Mexicano del Seguro Social

1. Dra. Célida Duque Molina
   Directora de Prestaciones Médicas
2. Dra. Gabriela Borrayo Sánchez
   Coordinadora de Innovación en Salud
3. Dr. Juan Carlos Sánchez Echeverría
   Jefe de área Médica
4. Dr. Héctor Vargas Sánchez
   Titular de la División de Medicina Familiar
5. Dr. Manuel Cervantes Ocampo
   Coordinador de Atención Integral en el Primer Nivel de Atención
6. Dr. Luis Rafael López Ocaña
   Coordinador de Atención Integral en el Segundo Nivel de Atención
7. Dra. Dulce Alejandra Balandrán D.
   Coordinadora de Excelencia Clínica
8. Dra. Araceli Gudiño Turrubiartes
   Jefa de Departamento Clínico CMN SXXI
9. Dr. Iván de Jesús Ascencio Montiel
   Jefe de Área
10. Dr. Javier Michael García Acosta
    Director de Unidad Móvil Temporal Autódromo
11. Dr. Eduardo Terreros Muñoz
    División de Economía de la Salud
12. Dr. Luis Alejandro Sánchez Hurtado
    División de Medicina
13. Dr. Manuel Parrodi
    Coordinador de Programas Médicos
14. Dr. Mauro Eduardo Berta Ramasco
    División de Investigación
15. Dra. Carolina del Carmen Ortega Franco
    Encargada de la Unidad de Educación e Investigación

Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad

1. Dr. Gustavo Reyes Terán
   Titular de la Comisión
2. Dr. Óscar Arrieta Rodríguez
   Coordinador de la Unidad de Oncología Torácica del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) / Investigador en ciencias médicas "F" / Miembro nivel III del Sistema Nacional de Investigadores.
3. Dra. Gabriela Nora Cesarman-Maus
   Especialista en Hematología, INCan /Doctorado en Ciencias Químico-Biológicas.

4. Dra. Karla Adriana Espinosa Bautista
Médico Especialista en CCINSHAE / Especialista en Medicina Interna, Hematología y Trasplante de Médula Ósea / Maestra en Políticas Públicas / Coordinadora de la Clínica de Leucemias Linfoblásticas del INCan
5. Dr. Juan Francisco Galán Herrera
Médico Especialista en Pediatría e Infectología / Maestro en Ciencias en Investigación Clínica.
6. Dr. Raúl Izaguirre Ávila
Jefe del Departamento de Hematología y Clínica de Anticoagulantes del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" / Comité de Tromboprofilaxis / Especialista en Medicina Interna y en Hematología.
7. Dr. Simón Kawa Karasik
Director General de Coordinación de Institutos Nacionales de Salud de la CCINSHAE / Genética y Bioética.
8. Dr. Juan Luis Mosqueda Gómez
Director General del HRAE del Bajío / Especialista en Medicina Interna e Infectología
9. Dra. Erika Plata-Menchaca
Intensivista e investigadora clínica / Vall d'Hebron Institut de Recerca, Hospital Vall d'Hebron, Campus Barcelona
10. Dra. Norma Eréndira Rivera Martínez
Jefa del Departamento de Infectología y Médico Infectólogo responsable de proyectos de Investigación de COVID-19 en el HRAE de Oaxaca / Especialista en Medicina Interna e Infectología / Maestría en Ciencias Médicas.
11. Dr. Arturo Galindo Fraga
Subdirector de Epidemiología Hospitalaria y Control de Calidad de la Atención Médica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
12. Dr. María Fernanda González Lara
Jefa del Laboratorio de Microbiología Clínica, INCMNSZ
13. Dr. Juan José Calva Mercado
Actividades clínicas, de enseñanza e investigación, INCMNSZ
14. Dr. Thierry Hernández Gilsoul
Jefe del Departamento de Atención Institucional Continua y Urgencias, INCMNSZ
15. Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza, INCMNSZ
16. Dr. Juan Gerardo Sierra Madero
Jefe de la Clínica de Inmunoinfectologia, INCMNSZ
17. Dr. Sergio Iván Valdés Ferrer
Investigador en Ciencias Médicas C, INCMNSZ
18. Dr. Carmen Margarita Hernández Cárdenas
Jefa de Terapia intensiva, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER)
19. Dr. José Rogelio Pérez Padilla
Departamento de investigación en tabaquismo y EPOC, INER

Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios

1. Dr. Alejandro Ernesto Svarch Pérez
   Titular de la Comisión

Equipos Médicos de Emergencias

Dr. Gabriel García Rodríguez
Punto Focal

Instituto de Salud para el Bienestar

1. Dr. Jorge Alejandro Alegría Baños
   Director de Área

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

1. Dr. Alain Cueto Medina
   Director de Áreas Críticas

Petróleos Mexicanos

1. Dr. Porfirio Visoso Palacios
   Servicio de Terapia Intensiva
   Hospital Central Sur de Alta Especialidad

Secretaría de la Defensa Nacional

1. Dra. Michelle Trujano Cruz
   Departamento de Salud Pública, Hospital Central Militar
2. Dr. Marcelino González Ayala
   Infectólogo Hospital Central Militar

Secretaría de Marina

1. Cap. Corb. Laura de Jesús González
   Subdirectora de Salud Pública, Dirección General Adjunta de Sanidad Naval
2. Tte. Fgta. Víctor Gómez Bocanegra
   Jefe del Departamento de Epidemiología, Dirección General Adjunta de Sanidad Naval

Centro Nacional para la Prevención y Control del VIH y el SIDA

1. Dra. Alethse De la Torre Rosas
   Directora General
2. Dr. Daniel Bernal Serrano
   Director de Atención Integral

Dirección General de Epidemiología

1. Mtra. Irma López Martínez
   Directora de Diagnóstico y Referencia del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos

Centro Citibanamex

1. Rafael Ricardo Valdez Vázquez
   Medical Lead de Anti Infecciosos Pfizer México
   Ex director de la Unidad Temporal COVID-19 en el Centro Citibanamex de la Ciudad de México

Agradecimientos

Este documento no hubiera sido posible sin el análisis realizado por:

- Mtra. Laura del Carmen Martínez Turrubiartes, colaboradora de la Dirección de Atención Integral del Censida.
- Dr. Daniel Pérez Larios, colaborador de la Dirección de Atención Integral del Censida.
- Dr. Samuel Ehecatl Schultz Medina, Médico Residente de primer año de Epidemiología, Dirección General de Epidemiología
- Dra. Aline Mariel Saucedo Hernández, Médica Residente de primer año de Epidemiología, Dirección General de Epidemiología
- Dr. Francisco Garnica Balandrán, Médico Residente de segundo año de Epidemiología, Dirección General de Epidemiología
- Dra. Ammy Anais Pastrana Zapata, Colaboradora de la Unidad de Inteligencia Epidemiológica y Sanitaria, Dirección General de Epidemiología
- Dra. Paola Olmos Rojas, Colaboradora de la Unidad de Inteligencia Epidemiológica y Sanitaria, Dirección General de Epidemiología
- Dra. Ana Lucía de la Garza Barroso, directora de Investigación Operativa Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología